

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-53403

(43) 公開日 平成8年(1996)2月27日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 259/06		8318-4H		
A 6 1 K 31/165		9455-4C		
		31/38		
		31/44	A E D	
C 0 7 D 213/55				

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-151923	(71) 出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号
(22) 出願日	平成 7 年 (1995) 6 月 19 日	(72) 発明者	嶋 一郎 茨城県北相馬郡守谷町御所ヶ丘 5-25-105
(31) 優先権主張番号	9 4 1 2 3 5 0 2	(72) 発明者	浦野 泰治 茨城県つくば市松代 2-25-10
(32) 優先日	1994 年 6 月 20 日	(72) 発明者	逸見 恵次 茨城県つくば市下広岡 668-37
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)	(74) 代理人	弁理士 ▲吉▼川 俊雄

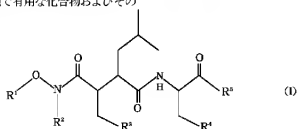
(54) 【発明の名称】 新規な化合物とその製造法

(57) 【要約】

【目的】 この発明の目的は、コラゲナーゼ阻害活性などの薬理活性を有する新規で有用な化合物およびその

医薬として許容される塩を提供することである。

【構成】 式



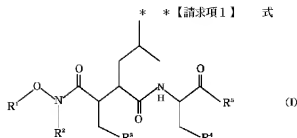
〔式中、R¹は水素またはヒドロキシ保護基、R²は水素、低級アルキル基またはアミノ保護基、R³は水素または2-チエニルチオ基、R⁴は2-ヒリジル基またはそのN-オキサイド、4-ヒリジル基、フェニル基または4-メトキシフェニル基、R⁵は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または置換基を有するアミノ基、をそれ

ぞれ意味する。ただし、R¹およびR²がそれぞれ水素である場合、R⁴が2-ヒリジル基またはそのN-オキサイドもしくは4-ヒリジル基となることを条件とする。〕で表される化合物または医薬として許容されるそれらの塩。

1

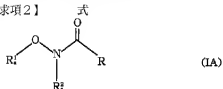
2

【特許請求の範囲】



〔式中、R¹は水素またはヒドロキシ保護基、
R²は水素、低級アルキル基またはアミノ保護基、
R³は水素または2-チエニルチオ基、
R⁴は2-ピリジル基またはそのN-オキサイド、4-
ピリジル基、フェニル基または4-メトキシフェニル
基、
R⁵は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または置換基
を有するアミノ基、をそれぞれ意味する。
ただし、R¹およびR²がそれぞれ水素である場合、R⁴
が2-ピリジル基またはそのN-オキサイドもしくは4-
ピリジル基となることを条件とする。〕で表される化
合物または医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項2】



〔式中、R¹はアシル基、
R²はアシルオキシメチル基、
Rは有機基をそれぞれ意味する。〕で表される保護され
たヒドロキサム酸誘導体またはその塩。

【請求項3】 請求項1に記載の化合物または医薬と
して許容されるその塩のコラゲナーゼ阻害剤としての用
途。

10※ 【発明の詳細な説明】

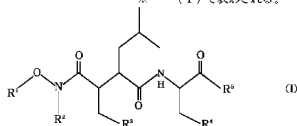
【0001】

【産業状の利用分野】 この発明は新規な化合物およびそ
の医薬として許容される塩に関する。より詳しくは、こ
の発明は、コラゲナーゼ阻害剤として有用な新規な化合
物およびその医薬として許容される塩、その製造方法、
それを含有する医薬組成物、コラゲナーゼ媒介疾患の治
療および/または予防法に関する。この発明の一つの目
的は、コラゲナーゼ阻害活性などの薬理活性を有する新
規で有用な化合物およびその医薬として許容される塩を
提供することである。この発明の他の目的は、前記の化
合物およびその塩の製造法を提供することである。

【0002】この発明のさらに他の目的は、前記の化合
物またはその医薬として許容される塩を有効成分として
含有する医薬組成物を提供することである。この発明の
いまま一つの目的は、コラゲナーゼ媒介疾患の治療および
/または予防のために、それを用いる方法を提供するこ
とである。他の様相においては、この発明の一つの目的
は、ヒドロキサム酸の保護基、保護されたヒドロキサム
酸誘導体およびその塩を提供することである。この様相
での他の目的は、前記の保護されたヒドロキサム酸誘導
体およびその塩の製造法を提供することである。

【0003】

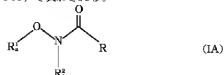
【発明の構成】 この発明の目的化合物は、下記の一般式
(I) で表わされる。



【0004】〔式中、R¹は水素またはヒドロキシ保護
基、R²は水素、低級アルキル基またはアミノ保護基、
R³は水素または2-チエニルチオ基、R⁴は2-ピリジ
ル基またはそのN-オキサイド、4-ピリジル基、フェ
ニル基または4-メトキシフェニル基、R⁵は、ヒドロ
キシ基、低級アルコキシ基または置換基を有するアミノ
基、をそれぞれ意味する。ただし、R¹およびR²がそれ
ぞれ水素である場合、R⁴が2-ピリジル基またはその

★N-オキサイドとなることを条件とする。】

【0005】この発明の他の目的化合物は、下記の一般
式 (IA) で表わされる。



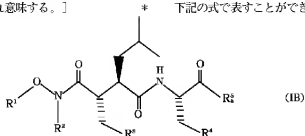
★50

3

4

[式中、 R^1 はアルキル基、 R^2 はアルキオキシメチル基、 R は有機基、をそれぞれ意味する。]

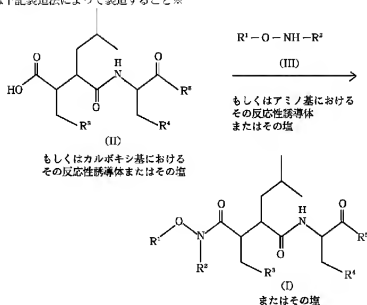
*さらに、最も強力な活性を有する目的化合物(1)は、下記の式で表すことができる。



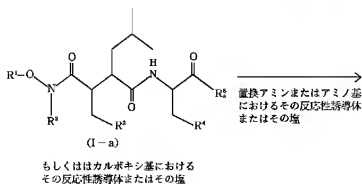
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ前記定義の通りである。この発明に従って、新規な化合物(1)およびその塩は下記製造法によって製造すること※

※ができる。

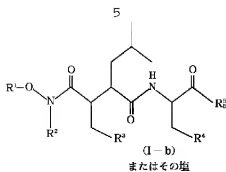
【0006】製造法1



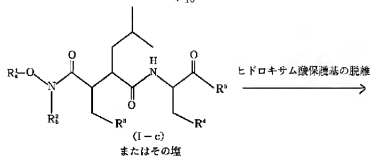
【0007】製造法2



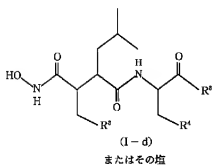
*【0008】製造法3



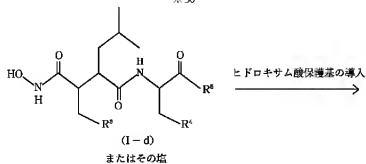
*10



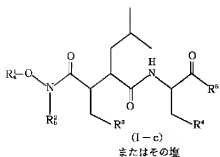
※【0009】製造法4



※30



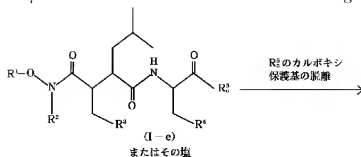
★【0010】製造法5



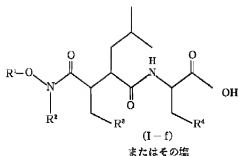
★50

7

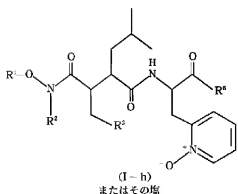
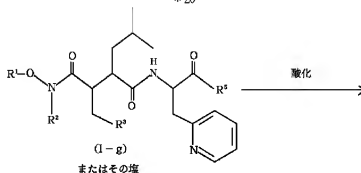
8



*【0011】製造法6



*20



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ前記定義の通りであり、 R^1a はヒドロキシ保護基、 R^2a は水素またはアミノ保護基、 R^3a はヒドロキシまたは低級アルコキシ基、 R^4a は置換アミノ基、 R^5a は低級アル

※コキシ基、 R^6a はヒドロキシ保護基、をそれぞれ示す。)

【0012】化合物(IA)は、対応する遊離酸誘導体よりも大きい経口吸収性を示し、ヒトまたは動物の体内で遊離ヒドロキサム酸誘導体に変換できるので、有用な保護されたヒドロキサム酸誘導体であり、この目的のための R^1a および R^2b (または R^2a)の好ましい例としては、それぞれ、低級アルカノイル基および水素、40 低級アルカノイル基および低級アルカノイルオキシメチル基を挙げることができ、特に最も好ましい例としては、それぞれ、ビバロイル基および水素、またはビバロイル基およびビバロイルオキシメチル基を挙げることができる。化合物(IA)は下記の式によって製造することができる。

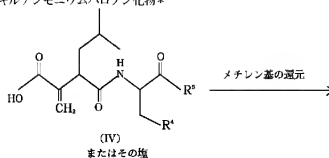


【0013】(式中、R、R^{1a}およびR^{2a}は、それぞれ前記定義の通りである。)

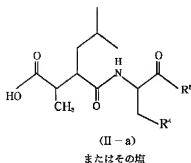
この反応は、製造法4の反応と実質的に同じ方法で実施することができ、したがって、この反応の詳細は、下記の製造法4の説明を参照すればよい。これに関して、製造法4で用いられるヒドロキサム酸保護基の好ましい導入剤としては、塩基(たとえば炭酸カリウムなど)の存在下で使用される低級アルカノイルオキシメチルハロゲン化物(たとえば塩化ビバロイルオキシメチルなど)およびテトラ(低級)アルキルアンモニウムハロゲン化物*

(たとえばヨウ化テトラブチルアンモニウムなど)、低級アルカン酸無水物(たとえば無水酢酸、無水ビバロ酸など)とトリアルキルアミン(たとえばN、N-ジイソプロピルーN-エチルアミンなど)などの塩基との組み合わせなどを挙げることができる。製造法1に用いられる出発原料化合物(11)は新規であり、以下の式にしたがって、あるいは慣用の方法で製造することができる。

【0014】製造法A



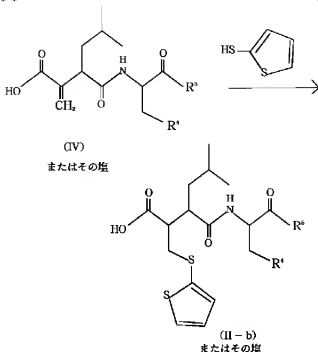
※【0015】製造法B



※

11

12



【0016】(式中、 R^3 および R^4 は、それぞれ前記定義の通りである。)

目的化合物(I)の医薬として許容される好適な塩は、慣用の無毒性の塩であって、有機酸塩(たとえば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、 fumaric acid salt, metansulfonate salt, benzenesulfonate salt, 硫酸塩、トルエンスルホン酸塩など)や無機酸塩(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、燐酸塩など)などの酸付加塩、またはアミノ酸(たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)などの塩基との塩、アルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩、有機塩基塩(たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩など)などを挙げることができる。この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下に詳細に説明する。特に指示しない限り、「低級」とは、炭素原子数1ないし6(または、低級アルケニル基の場合には2ないし6)、好ましくは1ないし4(または、低級アルケニル基の場合には2ないし4)を意味し、「高級」とは、炭素原子数が6を超え、好ましくは7ないし12を意味する。

【0017】好適な「ヒドロキシ保護基」としては、慣用のヒドロキシ保護基、たとえば下記のアシル、モノまたはジまたはトリフェニル(低級)アルキル(たとえばベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、フェネチル、ナ*50

*フチルメチルなど)などのアル(低級)アルキルなど;トリ(低級)アルキルシリル(たとえばトリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチルシリルなど)、トリアリールシリル(たとえばトリフェニルシリルなど)、トリアル(低級)アルキルシリル(たとえばトリベンジルシリルなど)などのトリ置換シリルなどを挙げることができる。このように定義されている「ヒドロキシ保護基」の好ましいものとしては、 $C_6H_5-C_10H_7$ アリール、 $C_6H_5-C_10H_7$ アル(低級)アルキルおよび低級アルカノイルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、ベンジル、アセチルおよびビバロイルを挙げることができる。

【0018】好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシル、ならびに芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシルであって、カルボン酸、炭酸、カルバミン酸、スルホン酸などの酸から誘導されたアシルを挙げることができる。

【0019】この脂肪族アシルとしては、飽和または不飽和の非環式または環式のもの、たとえばカルバモイル、低級アルカノイル(たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイルなど)、低級アルカンスルホニル(たとえばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニルなど)、低級アルコキシカルボニル(たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、低級アルケノイル(たとえばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイ

14

30

【0023】複素環基で置換された脂肪族アシルとして
50 は、複素環（低級）アルカノイル（たとえばチエニルア

セチル、イミダゾリルアセチル、フリルアセチル、テトラゾリルアセチル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチル、チエニルプロピニル、チアジアゾリルプロピニル、ビリジルアセチルなど)、複素環低級アルキルカルバモイル(たとえばビリジルアセチルカルバモイルなど)などを挙げる事ができる。

【0024】これらのアシル基は、1個以上の、より好ましくは、1ないし3個の適当な置換基でさらに置換されていてもよく、そのような置換基としては、カルボキシ、低級アルキル(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、ハロゲン(たとえば塩素、臭素、ヨウ素、フッ素)、カルバモイル、アミノ、低級アルカノイルアミノ(たとえばホルムアミド、アセトアミド、プロピオンアミドなど)などの保護されたアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ(たとえばtert-ブチルカルボニルアミノなど)、低級アルキルスルホニル(たとえばメチルスルホニルなど)、アリールスルホニル(たとえばフェニルスルホニル、トリルなど)、アル(低級)アルキル(たとえばベンジルなど)、低級アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなど)、カルボキシ、下記のような保護されたカルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル(たとえばカルボキシメチル、カルボキシエチルなど)、保護されたカルボキシ(低級)アルキル(たとえばtert-ブチルカルボキシメチルなど)などを挙げる事ができる。

【0025】好適な「低級アルキル基」または低級アルキル部分としては、特に指示しない限り、直鎖または分岐状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを挙げる事ができ、最も好ましい例としては、R²としてメチルを挙げる事ができる。好適な「アミノ保護基」としては、上記のアシル、アシルオキシメチルなどの慣用のものは、より好ましい例としては、低級アルカノイルおよび低級アルカノイルオキシメチルを、最も好ましいものとしては、ヒバロイルオキシメチルを挙げる事ができる。

【0026】前記の「アシルオキシメチル」の好適なアシル部分としては、上記に示すものと同じものを挙げる事ができ、より好ましい例としては、低級アルカノイルを、最も好ましいアシルオキシメチルとしては、ヒバロイルオキシメチルを挙げる事ができる。

【0027】好適な「低級アルコキシ基」または低級アルコキシ部分としては、特に指示しない限り、直鎖または分岐状のもの、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを挙げる事ができ、最も好ましい例としては、R²としてメトキシを挙げる事ができる。

【0028】好適な「置換アミノ基」および置換されたアミン中の置換アミノ部分としては、低級アルキルアミノ、低級アルコキシアミノ、ヒドロキシ(低級)アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロ(低級)アルキルアミノ、置換されていてもよい複素環アミノ、置換されていてもよい窒素含有複素環基、式： $-NH-A-X$ (A は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、モルまたはジ(低級)アルキルアミノ基、N-(低級)アルキル-N-[ヒドロキシ(低級)アルキル]アミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいシクロ(低級)アルキル(低級)アルキル基； A は、低級アルキレン基； X は、オキサ基、イミノ基または低級アルキルイミノ基をそれぞれ意味する。)で表される基を挙げる事ができる。

【0029】好ましい「低級アルキルアミノ基」としては、C₁-C₆アルキルアミノを挙げる事ができ、最も好ましいものとしては、メチルアミノを挙げる事ができる。好ましい「低級アルコキシアミノ基」としては、C₁-C₆アルコキシアミノを挙げる事ができる。

【0030】好ましい「ヒドロキシ(低級)アルキルアミノ基」としては、下記(低級)アルキル(低級)アルキルで置換されたアミノ基を挙げる事ができ、より好ましい例としては、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルを、最も好ましいものとしては、2-ヒドロキシエチルアミノを挙げる事ができる。好ましい「置換されていてもよいシクロ(低級)アルキルアミノ基」は、下記のシクロ(低級)アルキルで置換されたアミノ基を意味し、前記のシクロ(低級)アルキルは、ヒドロキシ、低級アルキルなどの1個以上、好ましくは、1または2個の適当な置換基で任意に置換されており、より好ましい例としては、ヒドロキシで置換されていてもよいシクロ(C₃-C₆)アルキルアミノを挙げる事ができ、最も好ましいものとしては、4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノを挙げる事ができる。

【0031】好適な「シクロ(低級)アルキル基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのシクロ(C₃-C₆)アルキルを挙げる事ができ、最も好ましい例としては、シクロヘキシルを挙げる事ができる。

【0032】好ましい「置換されていてもよい複素環アミノ基」は、下記の複素環基で置換されたアミノ基を意味し、前記の複素環基は、下記の保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、下記のハロゲンなどの1個以上、好ましくは、1個または2個の適当な置換基で任意に置換されており、より好ましい例としては、低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい複素環アミノを挙げる事ができ、前記の複素環基は、窒素原子1ないし4個を有する5ないし7員の不飽和複素単環基であって、最も好ましい例としては、1-エトキシカルボニル

17

ビペリジン-4-イルアミノを挙げることができる。好適な「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を挙げることができる。

【0033】好ましい複素環基としては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素単環基、たとえばアゼビニル（たとえば1H-アゼビニル）、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルとそのN-オキサイド、ジヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ヒダジニル、トリアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の飽和複素単環基、たとえばパーヒドロアゼビニル（たとえばパーヒドロ-1H-アゼビニルなど）、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、ピペラジニルなど；

【0034】窒素原子1ないし4個を有する7ないし12員の不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど；窒素原子1ないし4個を有する7ないし12員の飽和縮合複素環基、たとえば、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタリ、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナリルなど；

【0035】酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の飽和複素単環基、たとえばモルホリニル、シドニルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジニル（たとえば1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニルなど）、ジヒドロチアジニルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の飽和複素単環基、たとえばアザゾリニルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個

18

を有する7ないし12員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジニルなど；酸素原子1個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素単環基、たとえばフリルなど；

【0036】酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素単環基、たとえばジヒドロオキサチニルなど；硫黄原子1ないし2個を有する7ないし12員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンズチニル、ベンゾジチニルなど；酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する7ないし12員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンズオキサチニルなど；などを挙げることができる。好ましい「置換されていてもよい窒素含有複素環基」は、窒素原子を少なくとも1個有し、さらに他のヘテロ原子、たとえば酸素原子、硫黄原子などを任意に有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味し、前記の複素環基は、環窒素原子において隣接基に結合している。

【0037】好適な窒素含有複素環基としては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル（-1-）イル、ピロリル（-1-）イル、イミダゾリル（-1-）イル、ピラゾール（-1-）イル、テトラヒドロピリジン（-1-）イル（たとえば1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（-1-）イルなど）、トリアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾール（-4-）イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール（-1-）イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール（-2-）イルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾール（-1-）イル、2H-テトラゾール（-2-）イルなど）、ジヒドロリアジニル（たとえば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン（-4-）イル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン（-2-）イルなど）、ピリジニル、ヒダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラヒドロピリジン（たとえば1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（-1-）イルなど）など；

【0038】窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の不飽和複素単環基、たとえばアゼチジン（-1-）イル、ピロリジン（-1-）イル、イミダゾリジン（-1-）（または-3-）イル、ピペリジン（-1-）イル、ピラゾリジン（-1-）イル、ピペラジン（-1-）イルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の不飽和複素単環基、たとえばオキサジニル（たとえば4H-1, 4-オキサジニル（-4-）イルなど）、オキサジアジニル（たとえば4H-1, 2, 4-オキサジアジン（-4-）イルなど）など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の不飽和複素単環基、たとえばモルホリン（-4-）イル

など;

【0039】硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリニル(たとえば1, 3-チアゾリニル(−3−)イル、1, 2-チアゾリニル(−2−)イルなど)など; 硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリニル(たとえば1, 3-チアゾリニル(−3−)イル、1, 2-チアゾリニル(−2−)イルなど)などを挙げることができ、前記の窒素含有複素環基は、1個以上の適当な置換基、たとえば低級アルカノイル(たとえばアセチルなど)、低級アルキルアミノカルボニル(たとえばメチルアミノカルボニルなど)、低級アルコキシカルボニル(たとえばエトキシカルボニルなど)、ヒドロキシなど任意に置換される。

【0040】このように定義される「置換されていてもよい窒素含有複素環基」の好ましい例としては、窒素原子1ないし4個および/または酸素原子1ないし2個を有する5ないし7員の飽和または不飽和複素単環基であって、たとえば低級アルカノイル、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルコキシカルボニルおよびヒドロキシなどの適当な置換基1個または2個で置換されていてもよいものを挙げるのができ、最も好ましい例としては、R⁵として、ヘプタヒドロアゼピン−1-イルおよびモルホリノを挙げることができる。

【0041】好適な「アリール基」またはアリール部分としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、ナフチルなどのC₆−C₁₀アリールを挙げることができる。好ましいアリールオキシとしては、フェノキシを挙げることができる。好適な「モノまたはジ(低級)アルキルアミノ基」は、上記の低級アルキル基1個または2個で置換されたアミノ基を意味し、より好ましい例としては、ジ(低級)アルキルアミノを、最も好ましいものとしては、ジメチルアミノを挙げることができる。

【0042】好適な「N−(低級)アルキル−N−[ヒドロキシ(低級)アルキル]アミノ基」としては、N−メチル−N−(ヒドロキシエチル)アミノなどを挙げることができ、より好ましい例としては、N−(C₁−C₄)アルキル−N−[ヒドロキシ(C₁−C₄)アルキル]アミノを挙げることができる。

【0043】好適な「置換されていてもよいアリールアミノ基」としては、C₆−C₁₀アリールアミノ、たとえばフェニルアミノ、トリルアミノ、キシリルアミノ、メシチルアミノおよびナフチルアミノなどを挙げることができる。その各々は、1個以上、好ましくは1個または2個の適当な置換基、たとえば下記のハロ(低級)アルキルで任意に置換されており、より好ましい例としては、トリハロ(C₁−C₄)アルキルで置換されていてもよい

フェニルアミノを挙げることができ、最も好ましいものとしては、4-トリフルオロメチルフェニルアミノを挙げることができる。

【0044】好ましい「ハロ(低級)アルキル基」は、1個以上、好ましくは1ないし3個のハロゲンで置換された前記の低級アルキルを意味し、より好ましい例としては、トリハロ(低級)アルキルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、トリフルオロメチルを挙げることができる。好適な「置換されていてもよいシクロ(低級)アルキル(低級)アルキル基」としては、シクロ(低級)アルキルで置換された低級アルキルを挙げることができ、前記のシクロ(低級)アルキルは、1個またはそれ以上、好ましくは1個または2個の適当な置換基、たとえばヒドロキシなどで任意に置換されており、より好ましい例としては、ヒドロキシで置換されていてもよいシクロ(C₃−C₈)アルキル(C₁−C₄)アルキルを挙げることができる。

【0045】好適な「低級アルキレン基」としては、直鎖または分枝状のもの、たとえばメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどを挙げることができ、最も好ましい例としては、メチレンを挙げることができる。好適な「低級アルキルイミノ基」としては、慣用のもの、たとえばメチルイミノ、エチルイミノ、プロピルイミノ、イソプロピルイミノ、ブチルイミノ、ペンチルイミノ、ヘキシルイミノなどを挙げることができ、より好ましい例としては、C₁−C₄アルキルイミノを、最も好ましいものとしては、メチルイミノを挙げることができる。

【0046】このように定義された「式: NH−A−X−CO−R⁶で表される基」の好ましい例としては、低級アルカノイルアミノ(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルカルバモイルオキシ(低級)アルキルアミノ、N', N'−ジメチルウレイド(低級)アルキルアミノ、[N'−トリハロ(低級)アルキルフェニルウレイド](低級)アルキルアミノ、ヘプタヒドロアゼピン−1-イルカルボニルアミノ(低級)アルキルアミノ、モルホリノカルボニルアミノ(低級)アルキルアミノおよび[N−メチル−N−モルホリノカルボニルアミノ](低級)アルキルアミノを挙げることができ、最も好ましいものとしては、2−(アセチルアミノ)エチルアミノ、2−(ジメチルカルバモイルオキシ)エチルアミノ、2−(N', N'−ジメチルウレイド)エチルアミノ、2−[N'−(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]エチルアミノ、2−(ヘプタヒドロアゼピン−1-イルカルボニルアミノ)エチルアミノ、2−(モルホリノカルボニルアミノ)エチルアミノおよび2−(N−メチル−N−モルホリノカルボニルアミノ)エチルアミノを挙げることができる。

【0047】R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の好ましい

21

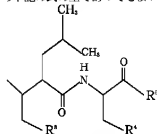
例は下記の通りである。R¹は水素またはヒドロキシ保護基、R²は水素、低級アルキル基またはアミノ保護基、R³は水素または2-チエンチオ基、R⁴は2-ビリジリル基またはそのN-オキシド、4-ビリジリル基、フェニル基または4-メトキシフェニル基、R⁵はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシアミノ基、N-(低級)アルキル-N-(低級)アルコキシアミノ基、モノまたはジ-ヒドロキシ(低級)アルキルアミノ基、置換されていてもよいシクロ(低級)アルキルアミノ基、置換されていてもよいシクロ(低級)アルキルアミノ基、置換されていてもよい複素環アミノ基、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいアリール(低級)アルキルアミノ基、置換されていてもよい複素環(低級)アルキル、ハロ(低級)アルキルアミノ基、N-(低級)アルカノイルヒドラジノ基、式: NH-A-X-CO-R⁶で表される基、(式中、R⁶は低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、モノまたはジ(低級)アルキルアミノ基、N-(低級)アルキル-N-[ヒドロキシ(低級)アルキル]アミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいシクロ(低級)アルキル(低級)アルキル基、Aは低級アルキレン基、Xは、オキサ基、イミノ基または低級アルキリミノ基。ただし、R¹およびR²がそれぞれ水素である場合、R⁴が2-ビリジリル基またはそのN-オキシドもしくは4-ビリジリル基となることを条件とする。目的化合物(1)のR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵のより好ましい例は下記の通りである。

【0048】R¹は水素、C₈-C₁₀アリール基、C₆-C₈アル(低級)アルキル基または低級アルカノイル基、R²は水素、低級アルキル基、低級アルカノイル基または低級アルカノールオキシメチル基、R³は水素または2-チエンチオ基、R⁴は2-ビリジリル基またはそのN-オキシド、フェニル基または4-メトキシフェニル基、R⁵はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシアミノ基、ヒドロキシ(低級)アルキルアミノ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロ(C₃-C₈)アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい複素環アミノ基、前記の複素環基は、窒素原子1ないし4個を有する5ないし7員の飽和複素単環基、低級アルカノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルコキシカルボニルおよびヒドロキシからなる群により置換されていてもよい、窒素原子1ないし4個および/または酸素原子1ないし2個を有する5ないし7員の飽和または飽和複素単環基、低級アルカノイルアミノ(低級)アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ(低級)アルキルアミノ、フェニルカルボニルアミノ

22

(低級)アルキルアミノ、[N⁺、N⁻ジ(低級)アルキルウレイド] (低級)アルキルアミノ、[N-(低級)アルキル-N⁺、N⁻ジ(低級)アルキルウレイド] (低級)アルキルアミノ、[ジ(低級)アルキルカルバモイルオキシ] (低級)アルキルアミノ、[N-(低級)アルキル-N-ヒドロキシ(低級)アルキルカルバモイルオキシ] (低級)アルキルアミノ、[フェニルカルバモイルオキシ] (低級)アルキルアミノ、[N⁺-フェニル]トリハロ(低級)アルキルで置換されていてもよい]ウレイド] (低級)アルキルアミノ、ビペリジノカルボニルオキシ(低級)アルキルアミノ、モルホリノカルボニルオキシ(低級)アルキルアミノ、モルホリノカルボニルアミノ(低級)アルキルアミノ、[N-(低級)アルキル-N-(モルホリノカルボニル)アミノ] (低級)アルキルアミノ、(ヘプタヒドロアゼピン-1-イルカルボニル)アミノ(低級)アルキルアミノである。

【0049】ただし、R¹およびR²がそれぞれ水素である場合、R⁴が2-ビリジリル基またはそのN-オキシドとなることを条件とする。Rの好適な「有機基」は、「HO-NH-CO-」のヒドロキサモイル部分に連接され得るいかなる有機基、たとえば化合物(I)の残基、すなわち下記の式の基であってもよい。



【0050】このヒドロキサム酸保護基により保護される場合、R⁴が2-ビリジリル基またはそのN-オキシドとなるような化合物の他のものは、下記の文書に述べられている。

- 1) 日本特許公開公報平成4-149170
 - 2) ヨーロッパ特許公報 No. 236872, 274453, 489579および497192
 - 3) イギリス特許公報 No. 2268934
 - 4) アメリカ特許 No. 5256657
 - 45) 国際特許公報 No. WO90/05716, WO90/05719, WO91/02716, WO91/08222, WO92/09282, WO92/09556, WO92/09563, WO92/09564, WO92/09565, WO92/13831, WO92/17460, WO92/22523, WO93/09090, WO93/09097, WO93/24475, WO94/02446およびWO94/02447
- 目的化合物(1)の製造法を次に詳細に説明する。
- 【0051】製造法1

目的化合物(Ⅰ)またはその塩は、化合物(ⅠⅠ)もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物(ⅠⅠⅠ)もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより製造することができる。化合物(ⅠⅠⅠ)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(ⅠⅠⅠ)をアルデヒド、ケトンなどのカルボニル化合物と反応させて生成されるシッフ塩基型イミノまたはその互変異性エナミン型異性体；化合物(ⅠⅠⅠ)をビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素などのシリル化合物と反応させて生成されるシリル誘導体；化合物(ⅠⅠⅠ)を三塩化磷またはホスゲンと反応させて生成される誘導体などを挙げることができる。

【0052】化合物(ⅠⅠ)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(Ⅰ)について示した酸付加塩を挙げることができる。化合物(ⅠⅠ)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げることができる。反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換燐酸(たとえばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など)、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(たとえばタリクソルホン酸など)、脂肪族カルボン酸(たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、バヒル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)などの酸との混合酸無水物；好酸酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはトラゾールとの活性アミド；または活性エステル(たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル[$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}=\text{C}(\text{H})$]エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェルアゾフェニルエステル、フェルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ヒリジルエステル、ビベリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど)、またはN-ヒドロキシ化合物(たとえばN-ジメチルヒドロキシアルミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ヒリドン、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(など)とのエステルなどを挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(ⅠⅠ)の種類に応じてこれらの中から任意に選択できる。

【0053】化合物(ⅠⅠ)およびその反応性誘導体の

好適な塩としては、化合物(Ⅰ)で示したものと同じものを挙げる事ができる。この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒は水と混合して使用してもよい。

【0054】この反応において、化合物(ⅠⅠ)が遊離酸またはその塩の形で使用される場合、この反応は限用の縮合剤の存在下で行われることが好ましく、縮合剤の例としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-[N'-モルホリノエチル]カルボジイミド；N-シクロヘキシル-N-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド；N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド；1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N'-カルボニルビス(2-メチルミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシエチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；トリアルキル亜燐酸塩、ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩化燐(塩化ホスホリル)；三塩化燐；ジフェニルホスホリルアジド；塩化チオニル；塩化オキサリル；ハロ燐酸低級アルキル[たとえばクロロ燐酸エチル、クロロ燐酸イソプロピルなど]；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩；水酸化2-エチル-1-メチル(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール；1-(p-クロロベンゼン)スルホニルオキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N, N-ジメチルホルムアミドを塩化チオニル、ホスゲン、クロロ燐酸トリクロロメチル、オキシ塩化燐などと反応させて調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬など；などを挙げることができる。

【0055】この反応は、アルカリ金属置換炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン(たとえばトリエチルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどの無機または有機の塩基の存在下で行うこともできる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加温下で反応は行われる。

【0056】製造法2

目的化合物(Ⅰ-b)またはその塩は、化合物(Ⅰ-a)もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、置換されたアミンまたはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによ

って製造することができる。

【0057】化合物(1-a)とその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(11)について示したものを挙げる事ができる。置換されたアミンとその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(111)について示したものを挙げる事ができる。記号「R¹」のアシル基がカルバミン酸から誘導されたものである場合、出発置換アミンは、通常、イソシアネートの形で使用される。

【0058】この反応は製造法1と実質的に同様に行うことができ、そのためこの反応の反応様式ならびに反応条件(たとえば反応性誘導体、溶媒、塩基反応温度など)は、製造法1における説明を参照すればよい。

【0059】製造法3

目的化合物(1-d)またはその塩は、化合物(1-c)またはその塩をヒドロキサム酸保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。化合物(1-c)および(1-d)の好適な塩としては、化合物(1)について示したものを挙げる事ができる。この反応は、加水分解、還元などを含む加水分解などの慣用的方法にしたがって行われる。この加水分解は、塩基またはルイス酸などの酸の存在下で行われることが好ましい。

【0060】好適な塩基としては、アルカリ金属(たとえばナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(たとえばマグネシウム、カルシウムなど)、それらの水化物、炭酸塩または重炭酸塩、ヒドランジ、トリアルキルアミン(たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノノ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンなどの無機および有機の塩基を挙げる事ができる。

【0061】好適な酸としては、有機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)、および無機酸(たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素など)を挙げることができる。トリハロ酢酸(たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)などのルイス酸を用いる脱離反応は、カチオン捕捉剤(たとえばアニソール、フェノールなど)の存在下で行われることが好ましい。

【0062】この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合物または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の溶媒中で行われる。液体の塩または酸も溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で反応は行われる。脱離反応に適用できる還元方法としては、化学的還元および触媒還元を挙げるこ

とができる。

【0063】化学的還元を使用される好適な還元剤としては、金属(たとえば錳、亜鉛、鉄など)または金属化合物(たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど)と有機または無機の酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-tertブチルフェノール酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合せを挙げる事ができる。接触還元を使用される好適な触媒としては、慣用の触媒、たとえば白金触媒(たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラーネ-ニッケルなど)、コバルト触媒(たとえば還元コバルト、ラーネ-コバルトなど)、鉄触媒(たとえば還元鉄、ラーネ-鉄など)、銅触媒(たとえば還元銅、ラーネ-銅、ウルマン銅など)などを挙げる事ができる。

【0064】還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元を使用する上記の酸が液体である場合、それらもまた溶媒として使用できる。また、接触還元を使用する好適な溶媒としては、上記の溶媒、および他の慣用の溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど、またはそれらの混合物を挙げる事ができる。この還元の反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で反応は行われる。

【0065】製造法4

目的化合物(1-c)またはその塩は、ヒドロキサム酸保護基を化合物(1-d)またはその塩に導入することによって製造することができる。この反応で使用されるヒドロキサム酸保護基の好適な導入剤としては、アル(低級)アルカノイル、低級アルカノイルオキシメチルおよびアシルなど前記ヒドロキサム酸保護基を導入することの慣用のアシル化剤を挙げる事ができる。

【0066】好適な例としては、アル(低級)アルカノイルハロゲン化物(たとえば塩化ベンジルなど)、低級アルカノイルオキシメチルハロゲン化物(たとえば塩化ヒパロイルオキシメチルなど)、カルボン酸、炭酸、スルホン酸およびそれらの反応性誘導体、たとえば酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げることができる。このような反応性誘導体の好ましい例としては、酸塩化物；酸臭化物；置換炭酸(たとえばジアルキル炭酸、フェニル炭酸、ジフェニル炭酸、ジベンジル炭酸、ハロゲン化炭酸など)、ジアルキル亜硫酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、アルキル炭酸(たとえば炭酸メチル、炭酸エチル、炭酸プロピルなど)、脂肪族

27

カルボン酸(たとえばヒバール酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酢酸、トリクロ酢酸など)、芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)などの酸との混合酸無水物; 対称酸無水物; イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾールなどのイミノ官能基を含む複素環化合物との活性酸アミド、活性化エステル(たとえばp-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ベンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クロロチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ヒリジルエステル、ヘビリジニルエステル、8-キノリルチオエステルなど)、またはN、N-ジメチルヒドロキシアルミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリジン、N-ヒドロキシスクイニミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-6-クロロベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物とのエステルなどを挙げることができる。

【0067】低級アルカノイルオキシメチルハロゲン化合物がこの反応で使用される場合、この反応は、テトラ(低級)アルキルアンモニウムハロゲン化合物(たとえばヨウ化テトラブチルアンモニウムなど)の存在下で行うことができる。

【0068】この反応は、有機または無機の塩基の存在下で行うことができ、例えば、アルカリ金属(たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(たとえばカルシウムなど)、アルカリ金属水素化合物(たとえば水素化ナトリウムなど)、アルカリ土類金属水素化合物(たとえば水素化カルシウムなど)、アルカリ金属水酸化物(たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属重炭酸塩(たとえば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど)、アルカリ金属アルコキシド(たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど)、アルカリ金属アルコキシド(たとえば酢酸ナトリウムなど)、トリアルキルアミン(たとえばトリエチルアミン、N、N-ジイソプロピル-N-エチルアミンなど)、ピリジン化合物(たとえばピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジンなど)、キノリンなどを挙げることができる。

【0069】この反応において、ヒドロキシ酸保護基の導入剤が、遊離酸またはその塩の形で使用される場合、反応は、縮合剤の存在下で行われることが好ましく、縮合剤の例としては、カルボジイミド化合物(たとえばN、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'- (4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N、N'-ジエチルカルボジイ

28

イミド、N、N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなど)、ケテンイミン化合物(たとえばN、N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミンなど); オレフィンまたはアセチレンエーテル化合物(たとえばエトキシアセチレン、β-クロロビニルエーテル)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール誘導体(たとえば1-(4-クロロベンゼン)スルホンオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールなどのスルホン酸エステル、トリアルキル亜硫酸塩またはトリフェニルホスフィンと四塩化炭素、ジスルフィドまたはジアゼンジカルボキシレート(たとえばジアゼンジカルボン酸ジエチルなど)との組合せ、燐化合物(たとえばホリ燐酸エチル、ホリ燐酸イソプロピル、オキシ燐化燐、塩化ホリル、三塩化燐など)、塩化チオニル、塩化オキサリル、N-エチルベンズイソオキサゾリウム塩、N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3-スルホン酸塩、N、N-ジ(低級)アルキルホルムアミド(たとえばジメチルホルムアミドなど)、N-メチルホルムアミドなどのアミド化合物を塩化チオニル、オキシ燐化燐、ホスゲンなどのハロゲン化合物と反応させて調製される試薬(いわゆる「ヒルスマイヤー試薬」)などを挙げることができる。

【0070】この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、アセトン、塩化メチレン、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、テトラヒドロフラン、ピリジン、N、N-ジメチルホルムアミドなど、またはそれらの混合物中で行われ、さらに、ヒドロキシ酸保護基導入剤が液体である場合、それも溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で反応は行われる。

【0071】製造法5

目的化合物(I-e)またはその塩は、化合物(I-e)またはその塩をR⁵のカルボキシ保護基の脱離反応に付することによって製造することができる。化合物(I-e)および(I-f)の好適な塩としては、化合物(I)について示したものを挙げることができる。この脱離反応は、加溶媒分解、還元などのペプチド化学における慣用の方法にしたがって行うことができ、その詳細は、製造法3の記述を参照すればよい。

【0072】製造法6

化合物(I-h)またはその塩は、化合物(I-g)またはその塩の2-ビリジル基を酸化するすることによって製造することができる。化合物(I-g)および(I-h)の好適な塩としては、化合物(I)について示したのと同じものを挙げることができる。この反応で使用されるビリジル基の好適な酸化剤としては、ビリジル基を

ビリジル酸化物に変換できる慣用のもの、たとえば過マンガン酸カリウム、クロム化合物(たとえば三酸化クロム、クロム酸、クロム酸ナトリウム、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸ビリジニウムなど)、 m -クロロ過安息香酸などを挙げることができる。

【0073】この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、アセトン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、ビリジンなど、またはそれらの混合物中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で反応は行われる。上記製造法で得られた化合物は、粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿などの慣用の方法で分離し、精製することができる。目的化合物(I)は、慣用の方法でその塩に変換できる。化合物(I)および他の化合物は、不斉炭素原子に基づく1つもしくはそれ以上の立体異性体を含んでいてもよく、そのような異性体のすべておよびそれらの混合物もまた、本発明の範囲に含まれる。コラゲナーゼは、脊椎動物におけるコラーゲンの分解を誘発するものであり、結合組織の代謝および創傷治癒における正常な機能に加えて、多くの病理学的状態、たとえばリウマチ性関節炎の場合の関節破壊、歯周病、角膜炎、腫瘍転移、変形性関節炎、経皮経腔冠状動脈管障害後の臥位再狭窄、骨粗鬆症、乾癬、慢性活動性肝炎、自己免疫性角膜炎などに関連しており、したがって、この発明の化合物は、このような病理学的状態の治療および/または予防に有用である。

【0074】治療のために投与する場合、この発明のペプチド化合物(I)およびその医薬として許容される塩を、前記化合物の一つを有効成分として、経口投与、非経口投与または外用に適した有機または無機の固体または液体賦形剤などの医薬として許容される担体との混合物として含有する医薬製剤の形で用いる。上記医薬製剤は、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒、液剤、懸濁剤、乳剤、舌下錠、座剤、軟膏剤などであってもよい。必要*

阻害活性

*ならば、上記製剤に、補助剤、安定化剤、湿潤または乳化剤、緩衝剤および他の常用添加剤を配合してもよい。

【0075】化合物(I)の用量は、患者の年齢および症状によって変動するが、一般的には、静脈内投与の場合、1日当たり0.01ないし100mgの範囲の有効成分量をヒトの体重1kg当たりとし、筋内投与の場合、1日当たり0.05ないし100mgの範囲の有効成分量をヒトの体重1kg当たりとし、経口投与の場合、1日当たり0.1ないし100mgの範囲の有効成分量をヒトの体重1kg当たりとして、コラゲナーゼ媒介疾患の治療のために投与すればよい。目的化合物(I)の有効性を示すために、化合物(I)の代表的化合物の薬理試験データを以下に示す。

【0076】コラゲナーゼ阻害活性

1. 試験方法

ヒトのコラゲナーゼを、インターロイキン-1 β (1 ng/ml)により刺激されたヒトの皮膚繊維芽細胞培養地から調製した。潜在コラゲナーゼを、37°Cで60分間トリプシン(200 μ g/ml)でインキュベートして活性化し、大豆トリプシン阻害因子(800 μ g/ml)を加えて反応を停止させた。コラゲナーゼ活性を、FTTCラベル付き子ウシ皮膚型Iコラーゲンを用いて確認した。FITCコラーゲン(2.5 mg/ml)を37°Cで120分間、50 mM トリス緩衝液(5 mM CaCl₂, 200 mM NaClおよび0.02% NaN₃, pH 7.5を含有する)中の活性コラゲナーゼと試験化合物でインキュベートした。等容の70%エタノール-200 mM トリス緩衝液(pH 9.5)を加えて酵素反応を停止させた後、反応混合物を遠心分離し、コラゲナーゼ活性を、495 nm (励起)および520 nm (放射)で上清の蛍光強度を測定することにより推定した。

【0077】2. 試験化合物

化合物A(実施例26の化合物)

3. 試験結果

試験化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物A	1.5

【0078】これらの例において、IUPAC-IUBにより採用された略語に加えて、下記の略語を使用している。

Ac : アセチル
DMF : ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
Et : エチル
HOBT : N-ヒドロキシベンゾトリアゾール

Me : メチル
WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジミド
THF : テトラヒドロフラン
TLC : 薄層クロマトグラフィー
mCPBA : m-クロロ過安息香酸

【0079】

【実施例】以下の製造例および実施例にしたがって、この発明をさらに詳細に説明する。

※50

製造例1-1)

D-ロイシン(35g)の濃硫酸(11ml)と水(400ml)中の溶液に、亜硝酸ナトリウム(28g)の水(150ml)溶液を5℃で滴下する。溶液を室温で3時間攪拌し、飽和食塩水(400ml)と酢酸エチル(400ml)に注ぐ。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去後、残渣をn-ヘキサンで粉末化して、(R)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(24g)を白色粉末として得る。

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール: 酢酸=8:2:1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.87 (3H, d, J=6.5Hz), 0.88 (3H, d, J=6.6Hz), 1.32-1.51 (3H, m), 3.93 (1H, dd, J=8.4, 5.2Hz), 5.06 (1H, br s), 12.32 (1H, br s)

【0080】製造例1-2)

(R)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(28g)のDMF(500ml)溶液に、炭酸カリウム(18g)と臭化ベンジル(25.2ml)を加える。混合物を室温で1時間攪拌し、飽和食塩水-ジエチルエーテルに注ぐ。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、(R)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸ベンジル(44.5g)を無色油状物として得る。

TLC: Rf 0.50 (ヘキサン: EtOAc=10:1)

NMR (CDCl₃, δ): 0.93 (3H, d, J=6.7Hz), 0.94 (3H, d, J=6.6Hz), 1.48-1.65 (3H, m), 2.63 (1H, d, J=6.0Hz), 4.24 (1H, m), 5.21 (2H, s), 7.28-7.46 (5H, m)

【0081】製造例1-3)

(R)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸ベンジル(37.8g)と2,6-ルチジン(20ml)の塩化メチレン(380ml)溶液に、トリフルオロメタノール(トリフルオロメタンスルホン酸無水物)(50g)を0℃で滴下する。溶液を0℃で0.5時間攪拌し、飽和食塩水に注ぐ。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を200mlまで濃縮する。水素化ナトリウム(7.5g)のTHF(200ml)中の懸濁液に、マロン酸ジ-tert-ブチル(37g)のTHF(300ml)溶液を10℃で加える。次に、トリフラート溶液(200ml)を0℃で滴下する。溶液を0.5時間攪拌し、飽和食塩水と酢酸エチルに順次注ぐ。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム)で精製して、(R)-2-(ジ-

tert-ブトキシカルボニル)メチル-4-メチルペンタン酸ベンジル(65.5g)を淡黄色油状物として得る。

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)

NMR (CDCl₃, δ): 0.83 (3H, d, J=6Hz), 0.91 (3H, d, J=6Hz), 1.21 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.54 (2H, m), 3.10 (1H, ddd, J=10, 10, 4Hz), 3.53 (1H, d, J=10Hz), 5.10 (1H, d, J=12.5Hz), 5.18 (1H, d, J=12.5Hz), 7.27-7.38 (5H, m)

【0082】製造例1-4)

(R)-2-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)メチル-4-メチルペンタン酸ベンジル(65g)のメタノール(150ml)溶液を、10%パラジウム-炭素(6.5g)で4気圧の水素下において水素添加する。触媒を濾去し、母液を減圧濃縮して、(R)-2-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)メチル-4-メチルペンタン酸(50g)を無色油状物として得る。

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=10:1)

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (3H, d, J=6Hz), 0.95 (3H, d, J=6Hz), 1.22 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.61 (1H, m), 1.70 (1H, m), 3.07 (1H, ddd, J=10, 10, 4Hz), 3.49 (1H, d, J=10Hz)

【0083】製造例1-5)

(R)-2-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)メチル-4-メチルペンタン酸(63.5g)のDMF(500ml)溶液に、HOBT(28.6g)、WSCD(32.8g)、L-2-ピリジルアラニンメチルエステル・二塩酸塩(53.5g)とN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(55.1g)を0℃で加える。混合物を室温で15時間攪拌する。反応混合物を飽和食塩水(1.4l)に注ぎ、酢酸エチル(500ml×2)で抽出する。抽出物を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)で精製して、[(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-イソピリジルアラニンメチルエステル(85.9g)]を得る。

質量分析 (F⁺): 493.4 (M⁺+H)

[α]_D²⁵=+58.3° (C 1.01, クロロホルム)

33

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.77 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.86 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.96 (1H, ddd, J=10.2, 3.2, 3.0 Hz), 1.30 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.32-1.62 (2H, m), 2.80 (1H, ddd, J=10.7, 3.2, 3.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J=14.4, 8.0 Hz), 3.14 (1H, dd, J=14.4, 7.0 Hz), 3.25 (1H, d, J=10.7 Hz), 3.52 (3H, s), 4.72 (1H, ddd, J=8.0, 7.1, 7.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=7.6, 4.9 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.69 (1H, ddd, J=7.7, 7.6, 1.7 Hz), 8.47 (1H, dd, J=4.9, 1.7 Hz), 8.53 (1H, d, J=7.1 Hz)

【0084】製造例1-6)

[(R)-4-tert-ブトキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-2-イソブチルスクシニル]-L-2-ビリジラアランニメチルエステル (85.6 g) の塩化メチレン (350 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (250 ml) を0℃で加える。反応混合物を室温で15時間攪拌する。混合物から溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテル (1:1, 800 ml) で粉末化して、[(R)-4-ヒドロキシ-3-カルボキシ-2-イソブチルスクシニル]-L-2-ビリジラアランニメチルエステル・トリフルオロ酢酸塩 (68.2 g) を得る。

融点: 132-135℃

質量分析 (F⁺): 381.3 (M⁺+H)

[α]_D²⁰ = +17.1° (C 1.00, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.78 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.84 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.03 (1H, m), 1.32-1.58 (2H, m), 2.84 (1H, ddd, J=10.8, 1.0, 4.3, 4.4 Hz), 3.19 (1H, dd, J=14.4, 7.8, 7.7 Hz), 3.31 (1H, d, J=10.8 Hz), 3.33 (1H, dd, J=14.7, 6.2 Hz), 3.56 (3H, s), 4.80 (1H, ddd, J=8.7, 7.7, 6.2 Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=7.2, 7.1 Hz), 8.62 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.65 (1H, d, J=4.4 Hz)

【0085】製造例1-7)

[(R)-4-ヒドロキシ-3-カルボキシ-2-イソブチルスクシニル]-L-2-ビリジラアランニメチルエステル・トリフルオロ酢酸塩 (67.8 g) のエタノール (31) 溶液に、ホルムアルデヒド水溶液 (37 w

34

／v%, 103 ml) を室温で一度に加える。次に、ヒペリジン (29 ml) を滴下し、溶液を室温で4時間攪拌する。溶媒を真空中で留去する。残渣をクロロホルム (400 ml) に溶解し、クエン酸水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をジエチルエーテルで粉末化して、[(R)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチレンスクシニル]-L-2-ビリジラアランニメチルエステル (35.5 g) を得る。

融点: 118-120℃

質量分析 (F⁺): 349.3 (M⁺+H)

[α]_D²⁰ = +2.9° (C 1.00, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.80 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.84 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.22 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.57 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J=14.0, 9.1 Hz), 3.16 (1H, dd, J=14.0, 5.5 Hz), 3.45 (1H, dd, J=9.4, 5.0 Hz), 3.58 (3H, s), 4.70 (1H, ddd, J=9.1, 7.6, 5.5 Hz), 5.50 (1H, s), 6.00 (1H, s), 7.17-7.27 (2H, m), 7.66 (1H, ddd, J=7.7, 7.6, 1.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.46 (1H, dd, J=5.6, 1.8 Hz)

【0086】製造例2-1)

(R)-2-[(ジ-tert-ブトキシカルボニル)メチル-4-メチルペンタン酸 (2 g) を製造例1-5) と実質的に同様にしてL-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩と反応させて、[(R)-4-tert-ブトキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-2-イソブチルスクシニル]-L-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル (3.2 g) を淡黄色固形物として得る。

TLC: R_f 0.90 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)

NMR (CD₃OD, δ): 0.84 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.10 (1H, ddd, J=13.5, 1.2, 0.3, 0.4 Hz), 1.40 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.55 (1H, ddd, J=13.5, 12.0, 3.0 Hz), 1.60 (1H, m), 2.91-3.03 (3H, m), 3.38 (1H, d, J=9.8 Hz), 3.61 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.57 (1H, dd, J=7.0, 7.1 Hz), 6.83 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.16 (2H, d, J=9.0 Hz)

【0087】製造例2-2)

[(R)-4-ヒドロキシ-3-カルボキシ-2-イソ

35

ブチルスクシニル]ーL-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル製造例1-6)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

TLC: Rf 0.10 (クロロホルム:メタノール=10:1) NMR (CD₃OD, δ): 0.85 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.92 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.20 (1H, ddd, J=13.5, 12.0, 3.0 Hz), 1.49-1.62 (3H, m), 3.00 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.07 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=9.8 Hz), 3.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.60 (1H, dd, J=7.1, 7.0 Hz), 6.83 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.14 (2H, d, J=9.0 Hz)

【0088】製造例2-3)

[(R)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチレンスクシニル]ーL-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル(1.5g)を製造例1-7)と実質的に同様にして無色油状物として得る。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=10:1)

NMR (CD₃OD, δ): 0.86 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.36 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.60 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J=12.0, 7.0 Hz), 3.06 (1H, dd, J=12.0, 7.0 Hz), 3.60 (1H, d, J=7.0, 6.0 Hz), 3.68 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.62 (1H, d, J=7.1, 7.0 Hz), 5.60 (1H, s), 6.20 (1H, s), 6.80 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.16 (2H, d, J=9.0 Hz)

【0089】製造例2-4)

[(2R, 3S)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチレンスクシニル]ーL-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル(1.3g)を収率86.2%で製造例1-8)と実質的に同様にして無色油状非晶質物として得る。

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=10:1)

NMR (CD₃OD, δ): 0.74 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.82 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.04 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.56 (1H, m), 2.34 (1H, ddd, J=10.0, 5.3, 3.0 Hz), 2.60 (1H, dd, J=10.0, 5.3, 3.0 Hz), 2.86 (1H, dd, J=15.0, 12.0 Hz), 3.16 (1H, dd, J=15.0, 6.0 Hz), 3.6

36

8 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.73 (1H, dd, J=10.0, 5.3 Hz), 6.83 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.16 (2H, d, J=9.0 Hz)

【0090】製造例3-1)

[(R)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチレンスクシニル]ーL-2-ピリジルアラニン-N-メチルアミド(3.77g)を収率75.6%で実施例2-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

10 TLC: Rf 0.70 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.80 (3H, d, J=6 Hz), 0.84 (3H, d, J=6 Hz), 1.31 (2H, m), 1.56 (1H, m), 2.57 (3H, d, J=5 Hz), 2.94 (1H, dd, J=12.0, 9 Hz), 3.09 (1H, dd, J=12.0, 6 Hz), 3.43 (1H, dd, J=9.6 Hz), 4.52 (1H, dd, J=9.6 Hz), 5.43 (3H, s), 5.97 (3H, s), 7.16 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J=7.5, 7.5, 1.5 Hz), 7.73 (1H, q, J=5 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.43 (1H, dd, J=7.5, 1.5 Hz)

【0091】製造例3-2)

[(R)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチレンスクシニル]ーL-2-ピリジルアラニン-N-メチルアミド(1.1g)と2-メルカプトチオフェン(1.1g)のメタノール(20ml)溶液を還流しながら12時間攪拌する。溶液を減圧留去後、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-(2-チエニルチオメチル)スクシニル]ーL-2-ピリジルアラニン-N-メチルアミド(0.54g)を白色粉末として得る。

TLC: Rf 0.80 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1)

NMR (CD₃OD, δ): 0.81 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.86 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.05 (1H, m), 1.34 (1H, m), 1.57 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.42-2.56 (3H, m), 2.70 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J=15.0, 10.5 Hz), 3.20 (1H, dd, J=10.5, 5.0 Hz), 4.79 (1H, dd, J=10.5, 5.0 Hz), 6.97 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.48 (1H, m)

【0092】製造例4-1)

50 製造例1-(5)と同様にして下記の化合物を得る。

37

[(R)-4-tert-ブトキシ-3-tert-ブ
トキシカルボニル-2-イソブチルスクシニル]-L-
2-ヒリジルアラニンエチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.78 (d, J=7
Hz, 3H), 0.88 (d, J=7Hz, 3H),
0.97 (m, 1H), 1.05 (d, J=7Hz, 3
H), 1.31 (s, 9H), 1.33-1.46
(m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.57 (m,
1H), 2.82 (ddd, J=9, 9, 4Hz, 1
H), 3.06 (dd, J=15, 7.5Hz, 1
H), 3.13 (dd, J=15, 7.5Hz, 1
H), 3.25 (d, J=9Hz, 1H), 3.97
(q, J=7Hz, 2H), 4.70 (ddd, J=
7.5, 7.5, 7.5Hz, 1H), 7.21 (d
d, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.28 (d, J=
7.5Hz, 1H), 7.69 (dd, J=7.5,
7.5Hz, 1H), 8.47 (d, J=5Hz, 1
H), 8.51 (d, J=7.5Hz, 1H).
NMR (CDCl₃, δ) : 0.87 (d, J=7H
z, 3H), 0.94 (d, J=7Hz, 3H), 1.
09 (m, 1H), 1.13 (t, J=7Hz, 3
H), 1.38 (s, 9H), 1.46 (s, 9H),
1.60-1.82 (m, 2H), 2.87 (ddd,
J=9, 9, 4Hz, 1H), 3.23 (dd, J=1
4, 5Hz, 1H), 3.36 (dd, J=14, 7H
z, 1H), 3.52 (d, J=9Hz, 1H), 4.
08 (q, J=7Hz, 2H), 4.91 (ddd, J
=7.5, 7.5Hz, 1H), 7.14 (dd, J=
7.5, 5Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.5H
z, 1H), 7.47 (d, J=7.5Hz, 1H),
7.60 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H),
8.50 (br-d, J=5Hz, 1H).

[α]_D²⁵ = +51.1° (c1.00, MeO
H)

MASS (FB⁺) : M+H=570

【0093】製造例4-(2)

製造例1-(6)と同様にして下記の化合物を得る。

[(R)-4-ヒドロキシ-3-カルボキシ-2-イ
ソブチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニンエチル
エステル・トリフルオロ酢酸塩

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.79 (d, J=7
Hz, 3H), 0.86 (d, J=7Hz, 3H),
1.04 (m, 1H), 1.08 (t, J=7Hz, 3
H), 1.42-1.68 (m, 2H), 2.85 (d
dd, J=12, 4, 4Hz, 1H), 3.17 (d
d, J=14, 8Hz, 1H), 3.31 (d, J=1
2Hz, 1H), 3.33 (dd, J=14, 5Hz,
1H), 4.03 (q, J=7Hz, 2H), 4.80
(m, 1H), 7.48-7.66 (m, 2H), 8.
06 (ddd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 8.55

38

-8.71 (m, 2H).

[α]_D²⁴ = +15.7° (c0.30, MeO
H)

融点: 138-148°C

MASS (FB⁺) : M+H=395 (freeM=
394.42)

【0094】製造例4-(3)

製造例1-(7)と同様にして下記の化合物を得る。

[(R)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチ
レンスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニンエチル
エステル

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.80 (d, J=7
Hz, 3H), 0.85 (d, J=7Hz, 3H),
1.10 (t, J=7Hz, 3H), 1.22 (m, 1
H), 1.33-1.70 (m, 2H), 3.05 (d
d, J=14, 9Hz, 1H), 3.18 (d, J=1
4, 6Hz, 1H), 3.46 (dd, J=10, 5H
z, 1H), 4.03 (q, J=7Hz, 2H), 4.
68 (ddd, J=9, 7.5, 5Hz, 1H), 5.
51 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.17-
7.31 (m, 2H), 7.70 (ddd, J=7.
5, 7.5, 2Hz, 1H), 8.38 (d, J=7.
5Hz, 2H), 8.48 (dd, J=5, 2Hz, 1
H).

[α]_D²⁴ = +0.8° (c0.33, MeOH)

融点: 110-113°C

HPLC: 11.5min. (Nucleosil 5
C18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%T
FAaq=20:80, 260nm, flowrate
1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺) : M+H=363

【0095】製造例4-(4)

製造例1-(8)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-
3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニンエ
チルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.59 (d, J=7
Hz, 3H), 0.74 (d, J=7Hz, 3H),
0.78 (d, J=7Hz, 3H), 0.88 (m, 1
H), 1.14 (t, J=7Hz, 3H), 1.26-
1.55 (m, 2H), 2.15 (dq, J=10, 7
Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.04 (d
d, J=14, 10Hz, 1H), 3.22 (d, J=
14, 5Hz, 1H), 4.07 (q, J=7Hz, 2
H), 4.83 (m, 1H), 7.21 (dd, J=
7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5H
z, 1H), 7.70 (ddd, J=7.5, 7.5,
2Hz, 1H), 8.38-8.57 (m, 2H).

[α]_D²⁴ = -28.1° (c0.30, MeO
H)

39

融点: 124-128°C

HPLC: 7.2 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=365

【0096】製造例5-(1)

製造例1-(5)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-tert-ブトキシ-2-イソブチル-3-メチルスキシニル]-L-4-ビリジアル
ラニンメチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (d, J=7 Hz, 3H), 0.87 (d, J=7Hz, 3H), 0.91 (d, J=7Hz, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.36-1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.60-1.73 (m, 1H), 2.37-2.51 (m, 2H), 3.05 (dd, J=14, 7Hz, 1H), 3.17 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.00 (dd, J=8, 7, 6Hz, 1H), 6.28 (d, J=8Hz, 1H), 7.11 (d, J=7Hz, 2H), 8.51 (d, J=7Hz, 2H).

[α]_D²⁵ = -14.9° (c0.53, MeOH)

融点: 97-99°C

HPLC: 5.4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=407

【0097】製造例5-(2)

製造例1-(6)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチルスキシニル]-L-4-ビリジアルアラニン
メチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.60 (d, J=7 Hz, 3H), 0.74 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 0.90 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 2.15 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 2.90 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3.14 (d, J=14, 4Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.67 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7.28 (d, J=7Hz, 2H), 8.44 (d, J=7Hz, 2H), 8.50 (d, J=8Hz, 1H).

[α]_D²⁵ = -16.8° (c0.51, MeOH)

融点: 160-170°C

40

HPLC: 8.3 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=351

【0098】製造例6-(1)

製造例1-(5)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-tert-ブトキシ-2-イソブチル-3-メチルスキシニル]-L-2-ビリジアル
ラニンメチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.59 (d, J=7 Hz, 3H), 0.75 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 1.23-1.52 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 2.11 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.30 (ddd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 3.04 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.22 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.28 (d, J=7Hz, 1H), 7.69 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 8.42-8.51 (m, 2H).

[α]_D²⁵ = -23.8° (c0.54, MeOH)

融点: 63-66°C

HPLC: 6.9 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=407

【0099】製造例6-(2)

製造例1-(6)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチルスキシニル]-L-2-ビリジアルアラニン
メチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.59 (d, J=7 Hz, 3H), 0.74 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 0.88 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 2.15 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (ddd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 3.04 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.21 (d, J=14, 6Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 7.20 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 8.40-8.53 (m, 2H).

[α]_D²⁵ = -28.9° (c0.53, MeOH)

41

融点: 168-172°C

HPLC: 8.1 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=351

【0100】実施例1

[(2R, 3S)-4-ヒドロキシル-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラニンメチルエステル(24.9g)とHOBT(11.5g)のDMF(450ml)溶液に、WSCD(13.2g)を室温で加える。混合物を10分間攪拌後、O-ペンシルヒドロキシルアミン・塩酸塩(13.6g)とN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(11.1g)を加える。混合物を室温で15時間攪拌する。混合物を飽和食塩水(11)に注ぎ、酢酸エチル(500ml×2)で抽出する。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(11)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(11)と飽和食塩水(500ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラニンメチルエステル(25.6g)を得る。

融点: 174-176°C

質量分析 (FB⁺): 456.2 (M⁺+H)

[α]_D²⁰ = -20.8° (C 1.00, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.45 (3H, d, J=6.7Hz), 0.66-0.84 (7H, m), 1.22-1.44 (2H, m), 1.92 (1H, dq, J=10.6, 6.7Hz), 2.33 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J=14.0, 1.0.5Hz), 3.21 (1H, dd, J=14.0, 4.6Hz), 3.60 (3H, s), 4.75 (2H, s), 4.83 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz), 7.29 (1H, d, J=7.7Hz), 7.36 (5H, s), 7.69 (1H, ddd, J=7.7, 7.6, 1.8Hz), 8.43-8.53 (2H, m), 11.01 (1H, s)

【0101】実施例2-1)

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラニンメチルエステル(24.2g)をメチルアミンの40%メタノール(150ml)溶液に溶解し、混合物を室温で4時間、次に40°Cで1時間攪拌する。溶液から溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-

42

2-ビリジラニン-N-メチルアミド(21.7g)を得る。

融点: 233-235°C

質量分析 (FB⁺): 455.2 (M⁺+H)

[α]_D²⁰ = +1.6° (C 1.01, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (3H, d, J=6.8Hz), 0.72 (3H, d, J=6.5Hz), 0.75-0.86 (4H, m), 1.19-1.38 (2H, m), 1.91 (1H, dq, J=10.5, 6.8Hz), 2.32 (1H, m), 2.56 (3H, d, J=4.6Hz), 2.96 (1H, dd, J=13.9, 10.3Hz), 3.07 (1H, dd, J=13.9, 4.7Hz), 4.73 (1H, ddd, J=10.3, 8.4, 4.7Hz), 4.74 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J=7.5, 4.8Hz), 7.29 (1H, d, J=7.5Hz), 7.36 (5H, s), 7.61-7.71 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=8.4Hz), 8.45 (1H, br d, J=4.8Hz), 10.99 (1H, s)

【0102】実施例2-2)

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラニン(15g)を実施例2-1)と実質的に同様に2-(アセトアミド)エチルアミンと反応させて、[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラニン-N-(2-アセトアミドエチル)アミド(15.5g)を白色固形物として得る。

NMR (CD₃OD, δ): 0.60 (3H, d, J=6.5Hz), 0.80 (3H, d, J=5.5Hz), 0.87 (3H, d, J=5.5Hz), 0.90 (1H, m), 1.30-1.46 (3H, m), 1.92 (3H, s), 2.01 (1H, m), 2.46 (1H, m), 3.09 (1H, dd, J=15.0, 10.0Hz), 3.15-3.27 (5H, m), 4.79 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 6.0Hz), 7.30-7.42 (6H, m), 7.73 (1H, dd, J=9.0, 9.0Hz), 8.47 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz)

【0103】実施例2-3)

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラニン-N-(2-ヒドロキシエチル)アミド(0.26g)を実施例2-2)と実質的に同様に白色粉末として得る。
NMR (CD₃OD, δ): 0.55 (3H, d, J=6Hz), 0.79 (3H, d, J=6Hz), 0.86 (3H, d, J=6Hz), 0.89 (1H,

m), 1.33 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.46 (1H, dd, J=10.10, 3Hz), 3.09 (1H, dd, J=10.9, 5Hz), 3.24 (1H, dd, J=9.5, 6Hz), 3.29 (2H, t, J=6.5Hz), 3.54 (2H, t, J=6.5Hz), 4.82 (2H, s), 4.87 (1H, m), 7.25 (1H, ddd, J=7.5, 6.1, 5Hz), 7.30-7.42 (6H, m), 7.73 (1H, ddd, J=7.5, 6.1, 5Hz), 8.47 (1H, dd, J=6.1, 5Hz)

【0104】実施例3-1

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラルアニン-N-メチルアミド (21.5g) のシクロヘキセン (25ml) とエタノール (200ml) の混合物中の溶液に、10%パラジウム-炭素を加える。混合物を還流しながら1.5時間攪拌する。触媒を濾去し、濾液から溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラルアニン-N-メチルアミド (15.6g) を得る。

融点: 219-225°C

質量分析 (FB⁺): 365.2 (M⁺+H)

[α]_D²⁴ = -6.3° (C 0.50, メタノール)
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (3H, d, J=6.8Hz), 0.73 (3H, d, J=6.5Hz), 0.77-0.92 (4H, m), 1.20-1.43 (2H, m), 1.94 (1H, dq, J=10.6, 6.7Hz), 2.32 (1H, m), 2.57 (3H, d, J=4.6Hz), 2.96 (1H, dd, J=13.8, 10.5Hz), 3.07 (1H, dd, J=13.8, 4.8Hz), 4.75 (1H, ddd, J=10.5, 8.4, 4.8Hz), 7.18 (1H, dd, J=7.7, 4.9Hz), 7.29 (1H, d, J=7.7Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=8.4Hz), 8.45 (1H, br d, J=4.9Hz), 8.72 (1H, s), 10.38 (1H, s)

【0105】実施例3-2

下記の化合物を実施例3-1) と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラルアニン-N-(2-アセトアミドエチル) アミド (11.5g)

融点: 225-239°C (dec.)

[α]_D²⁷ = +14.2° (C 0.19, メタノール)

ル)
NMR (CD₃OD, δ): 0.62 (3H, d, J=6.5Hz), 0.82 (3H, d, J=5.5Hz), 0.88 (3H, d, J=5.5Hz), 0.97 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.07 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.13 (2H, dd, J=14.5, 9.5Hz), 3.24 (4H, m), 4.80 (1H, t, J=5.0Hz), 7.26 (1H, ddd, J=9.0, 9.0, 1.5Hz), 7.38 (1H, d, J=9.0Hz), 7.75 (1H, ddd, J=9.0, 9.0, 1.5Hz), 8.48 (1H, dd, J=9.0Hz)

【0106】実施例3-3

下記の化合物を実施例3-1) と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラルアニン-N-(2-ヒドロキシエチル) アミド (0.156g)

融点: 218-221°C

[α]_D²⁷ = +5.7° (C 0.105, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ): 0.60 (3H, d, J=6Hz), 0.82 (3H, d, J=6Hz), 0.88 (3H, d, J=6Hz), 0.98 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.47 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.46 (1H, ddd, J=10.10, 3Hz), 3.13 (1H, dd, J=10.9, 5Hz), 3.23 (1H, dd, J=9.5, 6Hz), 3.28 (2H, t, J=6.5Hz), 3.54 (2H, t, J=6.5Hz), 4.87 (1H, m), 7.25 (1H, ddd, J=7.5, 6.1, 5Hz), 7.38 (1H, d, J=7.5Hz), 7.74 (1H, ddd, J=7.5, 6.1, 5Hz), 8.47 (1H, dd, J=6.1, 5Hz)

【0107】実施例4-1

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラルアニン-N-メチルアミド (10.0g) のDMF (300ml) 溶液に、炭酸カリウム (3.9g)、ピル酸クロロメチル (25.6g) とヨウ化テトラブチルアンモニウム (1.0g) を加える。混合物を室温で5.5時間攪拌する。混合物を飽和食塩水 (500ml) に注ぎ、酢酸エチル (400ml x 2) で抽出する。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル中の0ないし3% メタノール) で精製して、[(2R, 3S)-4-[N

45

ービバロイルオキシ-N- (ビバロイルオキシメチル) アミノ]ー2-イソブチル-3-メチルスクシニル]ーL-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (9.0 g) を得る。

融点: 180-184°C

質量分析 (FB⁺): 563.4 (M⁺+H)

[α]²⁰_D = -8.9° (C1.00, クロロホルム)
NMR (CDCl₃, δ): 0.76-1.76 (6 H, m), 0.84 (3H, d, J=6.4Hz), 0.90 (3H, d, J=6.4Hz), 1.20 (9H, s), 1.31 (9H, s), 2.48-2.80 (2H, m), 2.74 (3H, d, J=4.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J=14.9, 5.7 Hz), 3.29 (1H, dd, J=14.9, 5.6 Hz), 4.79 (1H, ddd, J=7.0, 5.7, 5.6Hz), 5.63 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.68 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.03-7.20 (1H, br), 7.16 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz), 7.26 (1H, d, J=7.7Hz), 7.62 (1H, d, J=7.7, 7.6, 1.8Hz), 7.84 (1H, d, J=7.0Hz), 8.48 (1H, d, J=5.0, 1.8Hz)

【0108】実施例4-2)

下記の化合物を実施例4-1) と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S) -4- [N-ビバロイルオキシ-N- (ビバロイルオキシメチル) アミノ]ー2-イソブチル-3-メチルスクシニル]ーL-2-ビリジルアラニン-N- (2-アセトアミドエチル) アミド (0.1 g)

融点: 123-124°C

[α]²⁰_D = +11.3° (C 0.16, メタノール)
NMR (CD₃OD, δ): 0.58 (3H, m), 0.71 (1H, m), 0.79 (3H, d, J=6 Hz), 0.87 (3H, d, J=6Hz), 1.30-1.60 (2H, m), 1.92 (3H, s), 2.55 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.24 (4H, m), 4.83 (1H, m), 5.65 (2 H, m), 7.25 (1H, ddd, J=7.5, 6.1, 5Hz), 7.87 (1H, ddd, J=7.5, 6.1, 5Hz), 8.47 (1H, dd, J=6.1, 5Hz)

【0109】実施例5

[(2R, 3S) -4- (ベンジルオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル]ーL-2-ビリジルアラニンメチルエステル (1.0 g) のメタノール (7ml) 溶液に、1N NaOH (7ml) を加える。溶液を室温で0.5時間攪拌し、1N HCl (7 ml) に注ぐ。溶液を減圧留去後、残液をイソプロピル

46

アルコール (20 ml) に注ぎ、次に汙去する。合わせた汙液を濃縮して、[(2R, 3S) -4- (ベンジルオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル]ーL-2-ビリジルアラニン (0.97 g) を白色固体物として得る。

NMR (CD₃OD, δ): 0.57 (3H, d, J=6.5Hz), 0.80 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.85 (3H, d, J=6.0Hz), 0.89 (1H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.44 (1H, ddd, J=11.2, 11.2, 1.5Hz), 3.14 (1 H, dd, J=15.0, 10.0Hz), 3.43 (1H, dd, J=15.0, 5.0Hz), 4.94 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 7.26 (1H, ddd, J=9.0, 6.0, 1.5 Hz), 7.32-7.43 (6H, m), 7.74 (1 H, ddd, J=9.0, 9.0, 1.5Hz), 8.44 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz)

【0110】実施例6-1)

[(2R, 3S) -4- (ヒドロキシアルミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル]ーL-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (0.3 g) のDMF (6ml) 溶液に、無水酢酸 (0.08ml) とN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン (0.15ml) を室温で加える。溶液を0.5時間攪拌する。この溶液を酢酸エチルと飽和食塩水に注ぎ、抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残液をジエチルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S) -4- (アセトオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル]ーL-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (167.7 mg) を白色粉末として得る。

融点: 191-192°C

[α]²⁰_D = +5.0° (C 0.12, メタノール)
NMR (CD₃OD, δ): 0.67 (3H, d, J=6Hz), 0.81 (3H, d, J=6Hz), 0.87 (3H, d, J=6Hz), 1.16 (1H, dd, J=12.9, 1.5Hz), 1.39 (1H, m), 1.51 (1H, ddd, J=12.9, 1.5 Hz), 2.15 (3H, s), 2.24 (1H, q d, J=6.1, 5Hz), 2.48 (1H, ddd, J=9.6, 1.5Hz), 2.70 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=12.9Hz), 3.22 (1H, dd, J=12.6Hz), 4.84 (1 H, dd, J=9.6Hz), 7.26 (1H, dd d, J=7.5, 6.1, 5Hz), 7.37 (1 H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.74 (1 H, ddd, J=7.5, 6.1, 5Hz), 8.48 (1H, dd, J=6.1, 5Hz)

47

【0111】実施例6-2)

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアルアラニン-N-メチルアミド(60mg)を実施例6-1)と実質的に同様にして無水ピバロ酸と反応させて、[(2R, 3S)-4-(ビバロイルオキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアルアラニン-N-メチルアミド(56.5mg)を白色粉末として得る。

融点: 189-192℃

$[\alpha]^{27}_D = +3.8^\circ$ (C0.105, メタノール)
NMR (CD₃OD, δ): 0.66 (3H, d, J=6Hz), 0.83 (3H, d, J=6Hz), 0.87 (3H, d, J=6Hz), 1.18 (1H, d, J=12, 9, 1.5Hz), 1.28 (3H, s), 1.38 (1H, m), 1.51 (1H, dd, J=12, 9, 1.5Hz), 2.23 (1H, qd, J=6, 1.5Hz), 2.47 (1H, dd, J=9, 6, 1.5Hz), 2.70 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=12, 9Hz), 3.21 (1H, dd, J=12, 6Hz), 4.84 (1H, dd, J=9, 6Hz), 7.26 (1H, ddd, J=7.5, 6, 1.5Hz), 7.37 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.74 (1H, ddd, J=7.5, 6, 1.5Hz), 8.48 (1H, dd, J=6, 1.5Hz)

【0112】実施例6-3)

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアルアラニン-N-メチルアミド(0.1g)を実施例6-1)と実質的に同様にして無水安息香酸と反応させて、[(2R, 3S)-4-(ベンゾイルオキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアルアラニン-N-メチルアミド(18.9mg)を淡黄色粉末として得る。

融点: 173-176℃

$[\alpha]^{27}_D = -3.0^\circ$ (C0.10, メタノール)
NMR (CD₃OD, δ): 0.72 (3H, d, J=6Hz), 0.85 (3H, d, J=6Hz), 0.90 (3H, d, J=6Hz), 1.27 (1H, dd, J=12, 9, 1.5Hz), 1.42 (1H, m), 1.58 (1H, ddd, J=12, 9, 1.5Hz), 2.35 (1H, qd, J=6, 1.5Hz), 2.53 (1H, ddd, J=9, 6, 1.5Hz), 2.70 (3H, s), 3.11 (1H, dd, J=12, 9Hz), 3.22 (1H, dd, J=12, 6Hz), 4.85 (1H, dd, J=9, 6Hz), 7.27 (1H, ddd, J=7.5, 6, 1.5Hz), 7.38 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.49-7.56 (2H, m), 7.64

48

-7.78 (2H, m), 8.04-8.11 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J=6, 1.5Hz)

【0113】実施例6-4)

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアルアラニン-N-(2-アセトアミドエチル)アミド(0.1g)のDMF(8ml)溶液に、ピバロ酸クロメチル(0.033ml)、トリエチルアミン(0.032ml)とヨウ化テトラブチルアンモニウム(0.01g)を加える。反応混合物を50℃で3時間攪拌する。混合物を酢酸エチルと飽和食塩水に注ぐ。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム/メタノール=10:1)で精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(N-ビバロイルオキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアルアラニン-N-(2-アセトアミドエチル)アミド(20mg)を白色粉末として得る。

融点: 164-167℃

$[\alpha]^{27}_D = +7.6^\circ$ (C0.105, メタノール)
NMR (CD₃OD, δ): 0.68 (3H, d, J=6Hz), 0.82 (3H, d, J=6Hz), 1.23 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.40 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.25 (1H, m), 2.48 (1H, m), 3.10 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.25 (4H, m), 4.80 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=7.5, 6, 1.5Hz), 7.38 (1H, d, J=7.5Hz), 7.74 (1H, dd, J=7.5, 6, 1.5Hz), 8.48 (1H, dd, J=6, 1.5Hz)

【0114】実施例7

[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-(ビバロイルオキシメチル)-アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアルアラニン-N-[2-(N,N-ジメチルカルバモイルオキシ)エチル]アミド(24mg)を実施例4-1)と実質的に同様にして得る。

融点: 58-61℃

NMR (CDCl₃, δ): 0.83 (3H, d, J=6Hz), 0.90 (6H, d, J=6Hz), 1.06 (1H, m), 1.19 (9H, s), 1.30 (9H, s), 1.32 (1H, m), 1.38 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.27 (1H, m), 3.45 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.80 (1H, m), 5.65 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.27

49

(1H, d, J=7.5 Hz), 7.52 (1H, br s), 7.62 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.47 (1H, m)

【0115】実施例8

[(2R, 3S) -4- (N-ベンジルオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスチニル] -L-2-ピリジルアラニン-N- [1- (エトキシカルボニル) ヒバリジン-4-イル] アミド (563 mg) を収率83.1%で実施例2-2) と実質的に同様にして淡黄色粉末として得る。

融点: 224-228°C

[α]_D²⁰ = +9.3° (C 0.52, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.71 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.76-0.86 (4H, m), 1.10-1.40 (4H, m), 1.17 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.59-1.74 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.82-3.03 (3H, m), 3.08 (1H, dd, J=13.6, 4.8 Hz), 3.61-3.90 (3H, m), 4.02 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.69-4.82 (1H, m), 4.74 (2H, s), 7.18 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.36 (5H, s), 7.61-7.71 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.45 (1H, d, J=4.8 Hz), 11.00 (1H, s)

【0116】実施例9

[(2R, 3S) -4- (ヒドロキシルアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスチニル] -L-2-ピリジルアラニン-N- [1- (エトキシカルボニル) ヒバリジン-4-イル] アミド (346 mg) を収率77.7%で実施例3-1) と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 208-209°C

[α]_D²⁰ = +18.3° (C 0.40, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.73 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.77-0.92 (4H, m), 1.10-1.43 (7H, m), 1.58-1.74 (2H, m), 1.95 (1H, dq, J=10.4, 6.7 Hz), 2.33 (1H, m), 2.80-3.03 (3H, m), 3.09 (1H, dd, J=13.8, 4.8 Hz), 3.63-3.89 (3H, m), 4.02 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.77 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=7.6, 4.9 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.61-7.73 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J=4.9 Hz)

50

z), 8.73 (1H, brs), 10.39 (1H, br s)

【0117】実施例10

[(2R, 3S) -4- [N-ヒバロイルオキシ-N- (ヒバロイルオキシメチル) アミノ] -2-イソブチル-3-メチルスチニル] -L-2-ピリジルアラニン-N- [1- (エトキシカルボニル) ヒバリジン-4-イル] アミド (346 mg) を収率77.7%で実施例4-1) と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 107-109°C

[α]_D²⁰ = -8.4° (C 0.49, クロロホルム)

NMR (CDCl₃, δ): 0.84 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.88-0.99 (4H, m), 1.01-1.88 (9H, m), 1.20 (9H, s), 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.52-2.75 (2H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J=14.9, 5.4 Hz), 3.30 (1H, dd, J=14.9, 5.4 Hz), 3.75-4.04 (3H, m), 4.11 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.77 (1H, ddd, J=6.0, 5.4, 5.4 Hz), 5.64 (1H, d, J=12.0 Hz), 5.68 (1H, d, J=12.0 Hz), 7.10-7.22 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.8 Hz), 7.93 (1H, br s), 8.48 (1H, brd, J=4.8 Hz)

【0118】実施例11-1)

下記の化合物を実施例2-2) と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S) -4- (ベンジルオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスチニル] -L-2-ピリジルアラニン-N- [2- (3-ジメチルウレイド) エチル] アミド (1.2 g)

NMR (CD₃OD, δ): 0.62 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.80 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.86 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.90 (1H, m), 1.33-1.47 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.87 (6H, s), 3.10 (1H, dd, J=15.0, 10.0 Hz), 3.16-3.27 (5H, m), 4.82 (1H, dd, J=10.0, 5.0 Hz), 7.25 (1H, ddd, J=9.0, 9.0, 1.5 Hz), 7.32-7.42 (7H, m), 7.72 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 8.46 (1H, dd, J=9.0, 1.5 Hz)

【0119】実施例11-2)

下記の化合物を実施例2-2) と実質的に同様にして得る。

51

る。

〔(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル〕-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド(459mg)

融点: 201-205℃

〔α〕_D²⁰ = +7.3° (C 0.52, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (3H, d, J=6.8Hz), 0.72 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.75-0.85 (4H, m), 1.20-1.38 (2H, m), 1.92 (1H, dq, J=10.3, 6.8Hz), 2.33 (1H, m), 2.92-3.17 (6H, m), 3.18-3.29 (4H, m), 3.48-3.56 (4H, m), 4.72 (1H, m), 4.74 (2H, s), 6.58 (1H, brs), 7.19 (1H, dd, J=7.6, 4.8Hz), 7.29 (1H, d, J=7.7Hz), 7.36 (5H, s), 7.67 (1H, dd, J=7.7, 7.6, 1.8Hz), 7.86 (1H, brs), 8.29 (1H, d, J=8.3Hz), 8.45 (1H, dd, J=4.8, 1.8Hz)

【0120】実施例11-3)

下記の化合物を実施例2-2)と実質的に同様にして得る。

〔(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル〕-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド(0.5g)

NMR (CDCl₃, δ): 0.82 (3H, d, J=6Hz), 0.86 (3H, d, J=6Hz), 0.98 (3H, d, J=6Hz), 1.21 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.56 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.13-3.32 (8H, m), 3.42 (1H, m), 3.60-3.71 (4H, m), 4.86 (1H, m), 4.91 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.20 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.29-7.44 (5H, m), 7.58 (2H, dd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz), 7.74 (1H, brs), 8.45 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 9.50 (1H, s)

【0121】実施例11-4)

下記の化合物を実施例2-2)と実質的に同様にして得る。

〔(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル〕-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(ヘキサメチレンジニメノカル

52

ボニルアミノ)エチルアミド(0.39g)

NMR (CD₃OD-CDCl₃ (1:1), δ): 0.61 (3H, d, J=6Hz), 0.82 (3H, d, J=6Hz), 0.87 (3H, d, J=6Hz), 0.98 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.52-1.78 (12H, m), 2.01 (1H, m), 2.41 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.28-3.41 (4H, m), 4.80 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.15 (1H, brs), 7.24 (1H, dd, J=9.5, 6Hz), 7.32-7.44 (7H, m), 7.71 (1H, d, J=9.5, 1.5Hz), 8.47 (1H, d, J=6, 1.5Hz)

【0122】実施例11-5)

下記の化合物を実施例2-2)と実質的に同様にして得る。

〔(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル〕-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-[3-(p-トリフルオロメチル)フェニルウレイド]エチル]アミド(0.5g)

TLC: R_f 0.30 (クロロホルム: メタノール = 10:1)

NMR (CD₃OD, δ): 0.39 (3H, d, J=6.5Hz), 0.70 (3H, d, J=6.0Hz), 0.78 (3H, d, J=6.0Hz), 0.80 (1H, m), 1.24-1.36 (2H, m), 1.92 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.91-3.25 (6H, m), 4.76 (1H, m), 7.16 (1H, ddd, J=9.0, 9.0, 1.5Hz), 7.27 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz), 7.34 (5H, s), 7.52-7.68 (5H, m), 8.43 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz)

【0123】実施例12-1)

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

〔(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル〕-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(3,3-ジメチルウレイド)エチル]アミド(0.17g)

融点: 200-203℃

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.42 (3H, d, J=6.5Hz), 0.73 (3H, d, J=6.5Hz), 0.79 (3H, d, J=6.5Hz), 0.86 (1H, m), 1.32 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.76 (6H, s), 2.96-3.12 (6H, m), 4.73 (1H, m), 6.30 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=7.5H

53

z), 7.67 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.72 (1H, m)

【0124】実施例12-2)

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド(250mg)

融点: 196-202℃

【α】²⁰_D=+11.7° (C 0.50, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.42 (3H, d, J=6.6Hz), 0.73 (3H, d, J=6.5Hz), 0.77-0.93 (4H, m), 1.21-1.43 (2H, m), 1.95 (1H, dd, J=10.1, 6.6Hz), 2.34 (1H, m), 2.90-3.17 (6H, m), 3.18-3.29 (4H, m), 3.44-3.64 (4H, m), 4.74 (1H, m), 6.56 (1H, brs), 7.19 (1H, dd, J=7.2, 4.7Hz), 7.29 (1H, d, J=7.7Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.7, 7.2Hz), 7.83 (1H, brs), 8.26 (1H, d, J=7.9Hz), 8.45 (1H, brd, J=4.7Hz), 8.72 (1H, s), 10.34 (1H, s)

【0125】実施例12-3)

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド(0.12g)

融点: 195-198℃

【α】²⁷_D=+10.0° (C 0.12, メタノール)
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (3H, d, J=6.5Hz), 0.73 (3H, d, J=6.5Hz), 0.79 (3H, d, J=6.5Hz), 0.85 (1H, m), 1.32 (2H, m), 1.93 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.04 (4H, m), 3.15 (4H, m), 3.56 (4H, m), 4.75 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=5.0, 8.5Hz), 7.30 (1H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.5Hz), 7.88 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=8.5Hz), 8.45 (1H, m), 8.71 (1H, s)

【0126】実施例12-4)

54

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(ヘキサメチレンイミノカルボニルアミノ)エチル]アミド(0.13g)

融点: 209-212℃

【α】²⁷_D=+13.3° (C 0.21, メタノール)
NMR (CD₃OD-CDCl₃ (1:1), δ): 0.67 (3H, d, J=6Hz), 0.82 (3H, d, J=6Hz), 0.88 (3H, d, J=6Hz), 1.03 (1H, m), 1.36 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.53-1.72 (12H, m), 2.10 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.28-3.45 (4H, m), 4.82 (1H, m), 6.22 (1H, brs), 7.14 (1H, d, J=9.5, 6Hz), 7.35 (1H, d, J=9.5Hz), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=9.5, 1.5Hz), 8.47 (1H, dd, J=6, 1.5Hz)

【0127】実施例12-5)

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-[3-(p-トリフルオロメチル)フェニルウレイド]エチル]アミド(0.25g)

融点: 224-226℃

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (3H, d, J=6.5Hz), 0.73 (3H, d, J=6.5Hz), 0.80 (3H, d, J=6.5Hz), 0.85 (1H, m), 1.33 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.01 (2H, m), 3.08-3.20 (4H, m), 4.78 (1H, m), 6.33 (1H, brs), 7.18 (1H, dd, J=5, 7.5Hz), 7.28 (1H, d, J=7.5Hz), 7.52-7.71 (5H, m), 7.90 (1H, brs), 8.25 (1H, d, J=7.5Hz), 8.46 (1H, m), 8.73 (1H, s), 9.01 (1H, s)

【0128】実施例13-1)

下記の化合物を実施例4-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-(ビバロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(3,3-ジメチルウレイド)エチル]アミド(106.8mg)

55

融点: 100-103°C

[α] $^{25}_D$ = +9.4° (C 0.16, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ): 0.60 (1H, m), 0.74 (1H, m), 0.80 (3H, d, J=6 Hz), 0.88 (3H, d, J=6 Hz), 1.12 (3H, d, J=6 Hz), 1.17 (9H, s), 1.28 (9H, s), 1.41 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.88 (6H, s), 3.11 (1H, m), 3.17-3.33 (6H, m), 4.84 (1H, m), 5.68 (2H, m), 7.2

【0129】実施例13-2)

下記の化合物を実施例4-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-[N-ヒパロイルオキシ-N-(ヒパロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラルアニン-N-[2-(モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド (148mg)

融点: 92-94°C

[α] $^{25}_D$ = -9.1° (C 0.50, クロロホルム)

NMR (CDCl₃, δ): 0.84 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.95 (1H, m), 1.01-1.65 (5H, m), 1.20 (9H, s), 1.31 (9H, s), 2.52-2.73 (2H, m), 3.14-3.41 (10H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 4.74 (1H, m), 5.57-5.73 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J=7.6, 5.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.64 (1H, ddd, J=7.7, 7.6, 1.7 Hz), 7.81 (1H, brd, J=4.9 Hz), 8.48 (1H, brd, J=5.0 Hz)

【0130】実施例14

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラルアニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (100g) を実施例4-1)と実質的に同様にしてプロピオン酸クロメチルと反応させて、[(2R, 3S)-4-[N-プロピオニルオキシ-N-(プロピオニルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラルアニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (20.7mg) を得る。

融点: 45-48°C

NMR (CD₃OD, δ): 0.82 (3H, d, J=6 Hz), 0.85 (3H, d, J=6 Hz), 0.

56

89 (3H, d, J=6 Hz), 0.94 (1H, m), 1.13 (3H, t, J=6 Hz), 1.23 (3H, t, J=6 Hz), 1.37 (1H, m), 1.45 (1H, m), 2.35 (2H, q, J=6 Hz), 2.50 (2H, q, J=6 Hz), 2.60 (1H, m), 2.84 (6H, s), 3.12-3.39 (7H, m), 4.76 (1H, m), 5.15 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.43 (1H, brs), 7.53 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.48 (1H, m)

【0131】実施例15

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラルアニン-N-(トランス-4-ヒドロキシクロヘキシル)アミド (505mg) を収率84.9%で実施例2-2)と実質的に同様にして淡赤色粉末として得る。

融点: 220-224°C

20 [α] $^{25}_D$ = -2.5° (C 0.53, メタノール)
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.37 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.65-0.85 (7H, m), 1.00-1.37 (6H, m), 1.60-1.83 (4H, m), 1.90 (1H, dq, J=10.3, 6.6 Hz), 2.31 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J=13.7, 10.6 Hz), 3.07 (1H, dd, J=13.7, 4.6 Hz), 3.24-3.52 (2H, m), 4.53 (1H, d, J=4.3 Hz), 4.66-4.80 (1H, m), 4.74 (2H, s), 7.17 (1H, d, J=7.7, 4.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.36 (5H, s), 7.41 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.66 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.7 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.44 (1H, brd, J=4.8 Hz), 11.00 (1H, s)

【0132】実施例16

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラルアニン-N-(トランス-4-ヒドロキシクロヘキシル)アミド (292mg) を収率73.6%で実施例3-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 220-223°C

[α] $^{25}_D$ = -16.0° (C 0.25, DMSO)
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.74 (3H, d, J=6.2 Hz), 0.77-0.93 (4H, m), 0.98-1.45 (6H, m), 1.58-1.86 (4H, m), 1.94 (1H, dq, J=10.4, 6.6 Hz), 2.32 (1H, m), 2.94 (1H, dd,

57

J=13.87, 10.5 Hz), 3.08 (1H, d, J=13.8, 4.6 Hz), 3.18-3.53 (2H, m), 4.54 (1H, d, J=4.3 Hz), 4.74 (1H, ddd, J=10.5, 8.4, 4.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J=7.6, 4.9 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.66 (1H, ddd, J=7.7, 7.6, 1.7 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.45 (1H, brd, J=4.9 Hz), 8.73 (1H, s), 10.39 (1H, s)

【0133】実施例17

[(2R, 3S)-4-(N-ヒパロイルオキシ-N-(ヒパロイルオキシメチル)アミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-(トランス-4-ヒドロキシクロヘキシル)アミド (139 mg) を収率56.7%で実施例4-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 124-125°C

[α]_D²⁰ = -13.5° (C 0.53, クロロホルム)

NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.87-1.47 (13H, m), 1.20 (9H, s), 1.31 (9H, s), 1.72-1.98 (2H, m), 2.51-2.76 (2H, m), 3.14 (1H, dd, J=14.8, 6.0 Hz), 3.29 (1H, dd, J=14.8, 5.8 Hz), 3.50-3.72 (2H, m), 4.77 (1H, m), 5.57-5.72 (2H, m), 6.84 (1H, br s), 7.16 (1H, dd, J=7.6, 3.9 Hz), 7.24 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.63 (1H, ddd, J=7.7, 7.6, 1.7 Hz), 7.92 (1H, m), 8.47 (1H, brd, J=3.9 Hz)

【0134】実施例18

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-ペーメトキシフェニルアラニンメチルエステル (0.4 g) を収率24.1%で実施例1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

NMR (CD₃OD, δ): 0.58 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.82 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.88 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.91 (1H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J=15.0, 10.0 Hz), 3.16 (1H, dd, J=15.0, 5.0 Hz), 3.68 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.72 (1H, dd, J=10.0, 5.0 Hz), 6.82 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.16 (2

58

H, d, J=9.0 Hz), 7.31-7.44 (5H, m)

【0135】実施例19

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-ペーメトキシフェニルアラニンメチルエステル (0.5 g) のメタノール (10 ml) 溶液に、1N NaOH (10 ml) を加え、溶液を室温で2時間攪拌する。この溶液を1N HCl (10 ml) に注ぐ。メタノールを真空中で留去後、酢酸エチルを残渣に加える。抽出した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を真空中で留去して、[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-ペーメトキシフェニルアラニン (0.5 g) を白色粉末として得る。

TLC: R_f 0.10 (クロロホルム: メタノール = 10:1)

NMR (CD₃OD, δ): 0.55 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.80 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.87 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.89 (1H, m), 1.35-1.52 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.83 (1H, dd, J=15.0, 10.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J=15.0, 5.0 Hz), 3.72 (3H, s), 4.69 (1H, dd, J=10.0, 5.0 Hz), 6.80 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.17 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.32-7.44 (5H, m)

【0136】実施例20

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-ペーメトキシフェニルアラニン (0.5 g) のDMF (10 ml) 溶液に、2-(3,3-ジメチルウレイド)エチルアミン・塩酸塩 (0.17 g)、ジフェニルホスホリルアジド (0.23 ml) とトリエチルアミン (0.35 ml) を加える。混合物を室温で15時間攪拌し、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液に順次注ぐ。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を真空中で留去して、(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-ペーメトキシフェニルアラニン-N-[2-(3,3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (256 mg) を白色固形物として得る。

TLC: R_f 0.30 (クロロホルム: メタノール = 10:1) NMR (CD₃OD, δ): 0.54 (3H, d, J=6.5 Hz), 0.80 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.87 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.90 (1

59

H, m), 1.28-1.46 (2H, m),
2.02 (1H, m), 2.47 (1H,
m), 2.82 (1H, dd, J=15.0,
10.0Hz), 3.00 (1H, dd, J=
15.0, 7.0Hz), 3.15-3.25
(4H, m), 3.74 (6H, s), 4.5
6 (1H, dd, J=10.0, 7.0H
z), 6.80 (2H, d, J=9.0Hz),
7.17 (2H, d, J=9.0Hz),
7.32-7.44 (5H, m)

【0137】実施例21

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-ペ-
メトキシフェニルアラニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウ
レイド)エチル]アミド(0.18g)を白色粉末とし
て得る。

融点: 260-265°C (dec.)

[α]_D²⁵ = +26.7° (C 0.12,
メタノール)

NMR (CD₃OD, δ): 0.68 (3H, d, J=6Hz), 0.82 (3H, d, J=6H
z), 0.88 (3H, d, J=6Hz),
1.01 (1H, m), 1.39 (1H,
m), 1.50 (1H, m), 2.10 (1
H, m), 2.48 (1H, m), 2.84
(1H, dd, J=10, 9.5Hz), 2.
86 (6H, s), 3.01 (1H, dd, J
=9.5, 6Hz), 3.14-3.27 (4
H, m), 3.74 (3H, s), 4.57
(1H, dd, J=10, 6Hz), 6.8
2 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (2
H, d, J=9Hz) 実施例22

[(2R, 3S)-4-[N-ヒバロイルオキシ-N-
(ヒバロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル
-3-メチルスクシニル]-L-ペ-メトキシフェニル
アラニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)エ
チル]アミド(44.7mg)を収率26.6%で実施
例4-1)と実質的に同様に白色粉末として得る。

融点: 107-109°C

[α]_D²⁵ = +19.0° (C 0.20,
メタノール)

NMR (CD₃OD, δ): 0.62 (1H,
m), 0.76 (1H, m), 0.79 (3
H, d, J=6Hz), 0.88 (3H, d,
J=6Hz), 1.10 (3H, d, J=6H
z), 1.18 (9H, s), 1.28 (9
H, s), 1.38 (1H, m), 2.60
(1H, m), 2.82 (1H, m), 2.
87 (6H, s), 3.00 (1H, m),
3.15-3.25 (5H, m), 3.73

60

(3H, s), 4.58 (1H, m), 5.
67 (2H, m), 6.81 (2H, d,
J=9Hz), 7.18 (2H, d, J=9H
z)

【0138】実施例23

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-ペ-メ
トキシフェニルアラニン-N-メチルアミド(0.4g)
を実施例2-1)と実質的に同様に白色粉
末として得る。

NMR (CD₃OD, δ): 0.53 (3H, d,
J=6.5Hz), 0.80 (3H, d, J=
6.0Hz), 0.87 (3H, d, J=6.
0Hz), 0.90 (1H, m), 1.30-
1.46 (2H, m), 2.01 (1H,
m), 2.46 (1H, m), 2.67 (3H,
s), 2.82 (1H, dd, J=15.
0, 10.0Hz), 3.00 (1H, dd,
J=15.0, 7.0Hz), 3.74 (3
H, s), 4.57
(1H, dd, J=10.0, 7.0Hz),
6.82 (2H, d, J=9.0Hz), 7.1
7 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32-
7.44 (5H, m)

【0139】実施例24

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-ペ-メト
キシフェニルアラニン-N-メチルアミド(0.254
g)を収率78%で実施例3-1)と実質的に同様に
白色粉末として得る。

[α]_D²⁵ = +18.0° (C 0.10,
メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.47
(3H, d, J=6.5Hz), 0.73 (3
H, d, J=6.5Hz), 0.81 (3H,
d, J=6.5Hz), 0.85 (3H,
s), 1.30 (2H, m), 1.96 (1
H, m), 2.37 (1H, m), 2.57
(3H, d, J=5Hz), 2.71 (1H,
dd, J=10, 15Hz), 2.87 (1
H, dd, J=5, 15Hz), 3.68
(3H, s), 4.46 (1H, m), 6.
80 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (2
H, d, J=9Hz), 7.74 (1H,
m), 8.18 (1H, d, J=9Hz)
NMR (CD₃OD, δ): 0.66 (3H, d,
J=6Hz), 0.81 (3H, d, J=6H
z), 0.88 (3H, d, J=6Hz),
0.98 (1H, m), 1.37 (1H,
m), 1.48 (1H, m), 2.08 (1

61

H, m), 2.48 (1H, ddd, J=10, 10, 2.5 Hz), 2.68 (3H, s), 2.82 (1H, dd, J=12.5, 10 Hz), 3.00 (1H, dd, J=10, 5 Hz), 3.73 (3H, s), 4.59 (1H, dd, J=10, 5 Hz), 6.82 (2H, d, J=9 Hz), 7.18 (2H, d, J=9 Hz)

【0140】実施例25

[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-10
(ビバロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル
-3-メチルスチル-1-エポキシフェニル
アラニン-N-メチルアミド (38 mg)] を収率32.
8%で実施例4-1)と実質的に同様にして白色粉末と
して得る。

融点: 186-188°C

$[\alpha]^{27}_D = +13.8^\circ$ (C 0.16,
メタノール)

NMR (CDCl₃, δ): 0.83 (9
H, m), 0.88-1.12 (3H, m), 20
1.18 (9H, s), 1.31 (9H,
s), 2.46 (1H, m), 2.62 (1
H, m), 2.71 (3H, d, J=6 Hz),
2.96 (1H, m), 3.00 (2
H, m), 3.77 (3H, s), 4.52
(1H, m), 5.63 (2H, m), 5.
70 (1H, br s), 6.32 (1H, b
r s), 6.82 (2H, d, J=9 Hz),
7.14 (2H, d, J=9 Hz)

【0141】実施例26

[(2R, 3S)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-30
-3-(2-チエンチオメチル)スチル-1-エポキシ
-2-ヒリジルアラニン-N-メチルアミド (0.24 g)
のDMF (5 ml) 溶液に、HOBT (0.084
g)、WSCD (0.1 g)、ヒドロキシルアミン・塩
酸塩 (0.056 g) とN, N-ジイソプロピル-N-
エチルアミン (0.14 ml) を加える。溶液を0°Cで
1時間攪拌し、飽和食塩水と酢酸エチルに注ぐ。抽出し
た有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去す
る。残渣をエタノール/水から再結晶化し、[(2R, 40
3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル
-3-(2-チエンチオメチル)スチル-1-エ
-2-ヒリジルアラニン-N-メチルアミド (67 mg)
を無色結晶として得る。

融点: 215-217°C

$[\alpha]^{27}_D = -96.0^\circ$ (C 0.050,
メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.73
(3H, d, J=6.5 Hz), 0.79 (3
H, d, J=6.5 Hz), 0.86 (1H, 50

62

m), 1.27 (1H, m), 1.37 (1
H, m), 1.99 (1H, m), 2.17
(1H, m), 2.39 (2H, m), 2.
54 (3H, d, J=4.5 Hz), 3.00
(2H, m), 4.70 (1H, m), 7.
02 (2H, m), 7.14 (1H, dd,
J=5.0, 8.5 Hz), 7.28 (1H,
d, J=8.5 Hz), 7.60 (2H,
m), 7.78 (2H, m), 8.32 (1H,
d, J=8.5 Hz), 8.38 (1H,
m), 8.94 (1H, s)

【0142】実施例27

[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-
(ビバロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル
-3-(2-チエンチオメチル)スチル-1-エ
-2-ヒリジルアラニン-N-メチルアミド (21 mg)
を収率45%で実施例4-1)と実質的に同様にして油
状非晶質物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.84 (1
H, d, J=6 Hz), 1.00 (1H,
m), 1.17-1.30 (9H, m), 1.3
1-1.40 (2H, m), 2.53 (1H,
m), 2.77 (3H, d, J=6 Hz),
2.83 (1H, m), 2.97-3.10 (2
H, m), 3.20-3.36 (2H, m),
4.76 (1H, m), 5.66 (2H,
m), 6.91-7.36 (5H, m), 7.6
0-7.70 (2H, m), 7.78 (1H,
m), 8.50 (1H, m)

【0143】実施例28

[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-
(ビバロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル
-3-(2-チエンチオメチル)スチル-1-エ
-フェニルアラニン-N-メチルアミド (60.1 mg)
を収率42.5%で実施例4-1)と実質的に同様にし
て白色粉末として得る。

融点: 170-173°C

$[\alpha]^{27}_D = -42.0^\circ$ (C 0.10,
メタノール)

NMR (CDCl₃, δ): 0.79 (3
H, d, J=6 Hz), 0.81 (3H,
d, J=6 Hz), 1.19 (9H, s),
1.25 (9H, s), 1.39 (1H,
m), 1.61 (1H, m), 2.37 (1
H, m), 2.51 (1H, m), 2.70
(3H, d, J=6 Hz), 2.78-3.14
(4H, m), 4.50 (1H, m), 5.6
8 (1H, m), 6.30 (1H, m),
6.94 (1H, m), 7.06 (1H,
m), 7.16-7.35 (5H, m)

63

【0144】実施例29-1)

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L- (1-オキシビリジンを2-イール) アラニン-N-メチルアミド (0.165g) を収率79.7%で実施例30と実質的に同様にして白色粉末として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.51 (3H, d, J=6.0Hz), 0.82 (3H, d, J=6.0Hz), 0.89 (3H, d, J=6.0Hz), 0.92 (1H, m), 1.22-1.38 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.56 (3H, d, J=1.5Hz), 3.09-3.15 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.27-7.40 (6H, m), 7.43 (1H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.88 (1H, br s), 8.27 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=9.0Hz)

【0145】実施例29-2)

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L- (1-オキシビリジンを2-イール) アラニン-N-メチルアミド (30.5mg) を収率26.9%で実施例30と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 238-240°C (dec.)

$[\alpha]_D^{25}$ = -22.6° (C 0.115, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ) : 0.74 (3H, d, J=6Hz), 0.82 (3H, d, J=6Hz), 0.88 (3H, d, J=6Hz), 1.02 (1H, m), 1.39 (1H, m), 1.48 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.95 (1H, m), 7.40-7.57 (3H, m), 8.34 (1H, dd, J=6, 1.5Hz)

【0146】実施例30

[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-(ヒバロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (0.1g) のクロロホルム (2ml) 溶液に、mCPBA (0.04g) を加える。溶液を室温で0.5時間攪拌し、この溶液を、順次、飽和Na₂SO₃水溶液と飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を真空中で除去後、残渣をジエチルエーテル/ジイソプロピルエーテル (1:1) の混合物で粉末化して、[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-(ヒバロイルオキシ

64

メチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L- (1-オキシビリジンを2-イール) アラニン-N-メチルアミド (51.3mg) を収率49.9%で白色粉末として得る。

融点: 85-88°C

$[\alpha]_D^{25}$ = -12.6° (C 0.135, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ) : 0.71 (1H, br s), 0.81 (3H, d, J=6Hz), 0.89 (3H, d, J=6Hz), 1.03 (1H, m), 1.12 (3H, d, J=6Hz), 1.17 (9H, s), 1.28 (9H, s), 1.41 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.34 (1H, m), 4.92 (1H, m), 5.77 (2H, m), 7.39-7.57 (3H, m), 8.36 (1H, d, J=6Hz)

【0147】実施例31-(1)

20 実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニンエチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.46 (d, J=7Hz, 3H), 0.65-0.88 (m, 1H), 0.74 (d, J=7Hz, 3H), 0.80W (d, J=7Hz, 3H), 1.14 (t, J=7Hz, 3H), 1.22-1.51 (m, 2H), 1.93 (q, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.03 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.21 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.06 (q, J=7Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.20 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.70 (ddd, J=7.5, 7.5, 5Hz, 1H), 8.40-8.55 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.82 (d, J=7Hz, 3H), 0.88 (d, J=7Hz, 3H), 0.95 (d, J=7Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.15 (t, J=7Hz, 3H), 1.43-1.66 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.25 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 3.32 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 4.11 (q, J=7Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.06-7.21 (m, 2H), 7.29-7.45 (m, 5H), 7.47-7.67 (m, 2H), 8.47 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 9.21 (s, 1H)

$[\alpha]_D^{24}$ = -19.1° (c 0.32, MeO

65

H)

融点: 183-186°C

HPLC: 7.0 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=470

【0148】実施例31-(2)

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジアラニンメチルエステル
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.45 (d, J=7 Hz, 3H), 0.68-0.84 (m, 1H), 0.72 (d, J=7 Hz, 3H), 0.77 (d, J=7 Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=11, 10, 3 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=14, 11 Hz, 1H), 3.13 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.66 (ddd, J=11, 8, 4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.28 (d, J=7 Hz, 2H), 7.35 (s, 5H), 8.42 (d, J=7 Hz, 2H), 8.50 (d, J=8 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = -10.6° (c0.35, MeOH)

融点: 199-202°C (分解)

HPLC: 5.0 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=456

【0149】実施例32

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.37 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.67-0.86 (m, 1H), 0.73 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.22-1.39 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10.2, 6.6 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.94 (d, J=13.9, 10.1 Hz, 1H), 3.03-3.18 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.18 (d, J=7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.29 (d,

66

J=7.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.52 (t, J=5.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.8, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5.0, 1.7 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

[α]_D²⁰ = -4.5° (c1.00, MeOH)

融点: 170-172°C

HPLC: 4.5 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=527

【0150】実施例33

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-(2-アミノリカルボニルオキシエチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.66-0.85 (m, 1H), 0.70 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10.4, 6.7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.98 (dd, J=13.8, 10.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, J=13.8, 4.4 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.79 (m, 5H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (br-dd, J=7.7, 7.3, Hz, 1H), 7.96 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=4.4 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

[α]_D²⁰ = +6.0° (c0.48, MeOH)

融点: 210-213°C

HPLC: 7.4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=604

【0151】実施例34

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[2-[1-(2S-ヒドロキシメチル)ピロリジニル]カルボニルオキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.37 (d, J=7 Hz, 3H), 0.70 (d, J=7 Hz, 3H),

0.75-0.90 (m, 1H), 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 1.17-1.40 (m, 2H), 1.65-2.01 (m, 5H), 2.33 (m, 1H), 2.89-3.71 (m, 7H), 3.09 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.61-4.86 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=8Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.66 (dd, J=8.8, 2Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.32 (br-d, J=7Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=5Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{27} = -17.4^\circ$ (c0.25, MeOH)

融点: 167-172°C

HPLC: 10.3min. (Nucleosil 5 C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05% TFAaq=35:65, 260nm, flowrate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=612

【0152】実施例35

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジリアラニン-N-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.35 (d, J=7Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.91 (m, 1H), 0.77 (d, J=7Hz, 3H), 1.06-1.64 (m, 12H), 1.90 (dq, J=10.7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.96 (dd, J=14.10Hz, 1H), 3.03 (d, J=6Hz, 2H), 3.14 (dd, J=14.5Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.84 (ddd, J=10.8, 5Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.34 (s, 5H), 7.41 (t, J=6Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=8.8, 2Hz, 1H), 8.36 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=5Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{27} = +3.4^\circ$ (c0.25, MeOH)

融点: 205-207°C

HPLC: 9.3min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05% TFAaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=553

【0153】実施例36

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジリアラニン-N-[2-(イソブチルキラルボニル) アミノエチル] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.84 (m, 1H), 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 0.87 (d, J=7Hz, 6H), 1.21-1.38 (m, 2H), 1.70-1.99 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.92-3.20 (m, 6H), 3.72 (d, J=7Hz, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.67 (ddd, J=7.5, 7.5, 2Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=5Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{27} = +5.4^\circ$ (c0.25, MeOH)

融点: 197-204°C

HPLC: 12.5min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05% TFAaq=30:70, 260nm, flowrate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=584

【0154】実施例37

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジリアラニン-N-メトキシアミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.44 (d, J=7Hz, 3H), 0.70 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.88 (m, 1H), 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 1.18-1.40 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10.7Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.00 (d, J=8Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 4.62 (dt, J=8.8Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.18 (dd, J=8.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=8Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (dd, J=8.8Hz, 1H), 8.37 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (d, J=5Hz, 1H), 10.98 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{23} = -11.3^\circ$ (c0.50, MeOH)

融点: 220-225°C (分解)

HPLC: 6.5min. (Nucleosil 5C

69

18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=25:75, 210nm, flow rate
1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=471

【0155】実施例38

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-
2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-
ヒリジルアラニン-N-[2-(N, N', N'-トリ
エチルウレイド)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7
Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H),
0.75-0.95 (m, 1H), 0.79 (d, J=7
Hz, 3H), 1.02 (t, J=7Hz, 9H),
1.18-1.41 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10,
7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.86-3.23
(m, 12H), 4.73 (s, 2H), 4.74 (m, 1H),
7.18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.29 (d, J=8Hz,
1H), 7.36 (s, 5H), 7.66 (ddd, J=8, 8,
2Hz, 1H), 7.81 (t, J=5Hz, 1H), 8.30
(d, J=8Hz, 1H), 8.46 (br-d, J=5Hz,
1H), 11.00 (s, 1H) [α]_D²⁵=+0.8° (c0.15, MeOH)

融点: 154-157°C

HPLC: 12.8min. (Nucleosil 5
C18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=30:70, 210nm, flowrate
1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=611

【0156】実施例39

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-
2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-
ヒリジルアラニン-N-(2-モルホリノカルボニル
オキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7
Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H),
0.74-0.90 (m, 1H), 0.80 (d, J=7
Hz, 3H), 1.15-1.42 (m, 2H),
1.92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33
(m, 1H), 2.96 (dd, J=14, 10Hz,
1H), 3.09 (dd, J=14, 5Hz, 1H),
3.17-3.45 (m, 6H), 3.48-3.64
(m, 4H), 3.95 (t, J=5Hz, 2H),
4.75 (s, 2H), 4.79 (ddd, J=10,
8, 5Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8, 5Hz,
1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.35
(s, 5H), 7.67 (ddd, J=8, 8, 2

70

Hz, 1H), 7.92 (t, J=5Hz, 1H),
8.33 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (br-
d, J=5Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)

[α]_D²²=+0.6° (c0.50, MeOH)

融点: 174-177°C

HPLC: 5.1min. (Nucleosil 5C
18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=30:70, 210nm, flow rate
1.0ml/min., at R.T.)

10 MASS (FB⁺): M+H=598

【0157】実施例40

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-
2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-
ヒリジルアラニン-N-2-(N, N-ジエチルアミノ
カルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7
Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H),
0.74-0.85 (m, 1H), 0.79 (d, J=7
Hz, 3H), 1.03 (t, J=7Hz, 6H),
1.18-1.42 (m, 2H), 1.90 (dq, J=10,
7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.96
(dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.08
(dd, J=14, 4Hz, 1H), 3.11-3.6
0 (m, 2H), 3.20 (q, J=7Hz, 4H),
3.93 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.8
0 (ddd, J=10, 8, 4Hz, 1H), 7.18
(dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=8
Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.66 (d
dd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 7.88 (t, J=6
Hz, 1H), 8.30 (d, J=8Hz, 1H),
8.45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 11.00
(s, 1H) [α]_D²⁴=-7.3° (c0.11, MeOH)

融点: 196-201°C

HPLC: 23.9min. (Nucleosil 5
C18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=25:75, 260nm, flowrate
1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=584

【0158】実施例41

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-
2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-
ヒリジルアラニン-N-(2-ヒペリジノカルボニル
オキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7
Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H),
0.75-0.93 (m, 1H), 0.79 (d, J=7
Hz, 3H), 1.15-1.66 (m, 8H),

71

1. 91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 95 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 08 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 15-3. 50 (m, 6H), 3. 91 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 80 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 67 (ddd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 7. 88 (t, J=8Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8Hz, 1H), 8. 44 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H) [α]_D²²=+0. 8° (c0. 50, MeOH) 融点: 190-193°C

HPLC: 33, 3min. (Nucleosil 5 C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05% TFAaq=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺): M+H=596

【0159】実施例42

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-ヒリジラルアニン-N-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]カルボニルオキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 38 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 62-0. 90 (m, 1H), 0. 71 (d, J=7Hz, 3H), 0. 78 (d, J=7 Hz, 3H), 1. 19-1. 39 (m, 2H), 1. 91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 85 (s, 3H), 2. 94 (d, J=14, 10Hz, 1H), 3. 08 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 15-3. 42 (m, 4H), 3. 48 (m, 2H), 3. 91 (m, 2H), 4. 60-4. 90 (m, 2H), 4. 73 (s, 2H), 7. 18 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7, 5Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 67 (dd, J=7, 5, 7Hz, 1H), 7. 88 (br, 1H), 8. 31 (d, J=7. 5Hz, 1H), 8. 45 (d, J=5Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H) [α]_D²⁴=+0. 7° (c0. 03, MeOH)

融点: 172-176°C

HPLC: 5. 9min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05% TFAaq=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺): M+H=586

【0160】実施例43

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

72

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-ヒリジラルアニン-N-[1-アミノヒリジル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 41 (d, J=7 Hz, 3Hx3/5), 0. 55 (d, J=7Hz, 3Hx2/5), 0. 65-0. 84 (m, 1H), 0. 70 (d, J=7Hz, 3Hx2/5), 0. 72 (d, J=7Hz, 3Hx3/5), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20-1. 66 (m, 8H), 1. 92 (m, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 47-2. 63 (m, 3H), 2. 85-3. 10 (m, 3H), 4. 68 (m, 1Hx3/5), 4. 75 (s, 2Hx3/5), 4. 76 (s, 2Hx2/5), 5. 43 (m, 1Hx2/5), 7. 18 (d, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 28 (d, J=7. 5Hz, 1Hx3/5), 7. 29 (d, J=7. 5Hz, 1Hx2/5), 7. 36 (s, 5H), 7. 67 (m, 1H), 8. 16 (d, J=7. 5Hz, 1Hx2/5), 8. 31 (d, J=7. 5Hz, 1Hx3/5), 8. 42 (s, 1Hx2/5), 8. 44 (br-d, J=5Hz, 1Hx3/5), 8. 46 (br-d, J=5Hz, 1Hx2/5), 8. 63 (s, 1Hx3/5), 11. 00 (s, 1H)

[α]_D²⁴=+5. 0° (c0. 08, MeOH)

融点: 222-230°C

HPLC: 6. 2min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05% TFAaq=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺): M+H=524

【0161】実施例44

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-ヒリジラルアニン-N-メトキシ-N-メチルアミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 43 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 62-0. 90 (m, 1H), 0. 72 (d, J=7Hz, 3H), 0. 80 (d, J=7 Hz, 3H), 1. 20-1. 42 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 37 (m, 1H), 2. 93 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 07 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 13 (s, 3H), 3. 77 (s, 3H), 4. 75 (s, 2H), 5. 28 (br, 1H), 7. 21 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7. 32 (d, J=7Hz, 1H), 7. 37 (s, 5H), 7. 69 (d, J=7, 7, 2Hz, 1H), 8. 36 (br-

73

d, J=8Hz, 1H), 8.49 (dd, J=5, 2 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H) [α]_D²³ =+8.6° (c0.30, MeOH)

融点: 170-180°C

HPLC: 5.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=485

【0162】実施例45

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[4-エトキシカルボニル]ピベリジノ]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.53 (m, 3 H), 0.65-0.92 (m, 1H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.05-1.61 (m, 4H), 1.18 (t, J=7Hz, 3H), 1.70-2.07 (m, 2H), 1.96 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.28-3.25 (m, 6H), 3.96-4.32 (m, 2H), 4.07 (q, J=7Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5 H), 7.67 (ddd, J=7.5, 7.5Hz, 1 H), 8.40-8.56 (m, 2H), 1H 11.00 (s, 1H) [α]_D²³ =+11.3° (c0.30, MeOH)

融点: 166-170°C

HPLC: 9.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=581

【0163】実施例46

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[4-メチルカルバモイル]ピベリジノ]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.37-0.63 (m, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.95 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.13-1.81 (m, 6H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.20-2.72 (m, 3H), 2.57 (d, J=5Hz, 3H), 2.82-3.18 (m, 3H), 4.03-4.43 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.3

74

0 (m, 1H), 7.19 (dd, J=8, 5Hz, 1 H), 7.27 (d, J=8Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.67 (ddd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 7.75 (br, 1H), 8.33-8.60 (m, 2H), 1H.

[α]_D²³ =+17.2° (c0.31, MeOH)

融点: 208-214°C

HPLC: 5.9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=566, M+Na=588

【0164】実施例47

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[1-(4-アセチル)ピベラジニル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.50 (d, J=7 Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.76-0.90 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.17-1.43 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.98 (d, J=14, 10Hz, 1H), 3.10 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.22-3.80 (m, 8 H), 4.75 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.20 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (s, 5 H), 7.68 (ddd, J=7.5, 7.5, 2Hz, 1H), 8.42-8.57 (m, 2H), 1H.

[α]_D²⁵ =+26.0° (c0.15, MeOH)

融点: 189-192°C

HPLC: 7.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=552

【0165】実施例48

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[1-(4-エトキシカルボニル)ピベラジニル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.50 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H),

75

0.75-0.88 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.12-1.40 (m, 2H), 1.19 (t, J=7Hz, 3H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.97 (dd, J=14, 9Hz, 1H), 3.10 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.19-3.73 (m, 8H), 4.05 (q, J=7Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 7.19 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.67 (ddd, J=7.5, 7.5, 2Hz, 1H), 8.42-8.56 (m, 2H). 1H.

$[\alpha]_D^{25} = +21.4^\circ$ (c0.36, MeOH)

融点: 168-172°C

HPLC: 8.1min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=582

【0166】実施例49

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-ビリジリアラニン-N-[2-(フェノキシカルボニル)アミノエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.85 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.23-1.39 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.92-3.40 (m, 5H), 2.98 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.10 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.37 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 7.63-7.75 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.29 (d, J=8Hz, 1H), 8.47 (br-d, J=5Hz, 1H). 1H.

$[\alpha]_D^{25} = +7.7^\circ$ (c0.40, MeOH)

融点: 205-209°C

HPLC: 11.3min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=604

【0167】実施例50

76

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-ビリジリアラニン-N-[2-(N, N', N'-トリメチルウレイド)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.30-0.94 (m, 10H), 1.05-1.40 (m, 2H), 1.81-2.12 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.73 (s, 3Hx4/7), 2.74 (s, 3Hx3/7), 2.80-3.38 (m, 6H), 4.64-4.84 (m, 3H), 7.11-7.42 (m, 3H), 7.36 (s, 5H), 7.67 (ddd, J=7, 7, 1Hz, 1H), 7.86 (m, 1Hx4/7), 8.00 (m, 1Hx3/7), 8.29 (ddd, J=7, 7, 1Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 1Hz, 1H). 1H 11.00 (s, 1H). rotamerのpeakが出ている。

$[\alpha]_D^{23} = +16.5^\circ$ (c0.15, MeOH)

融点: 104-107°C

HPLC: 5.4min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=569

【0168】実施例51

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-ビリジリアラニン-N-[2-(ジメチルカルバモイル)オキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.91 (m, 1H), 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 1.16-1.41 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.96 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.20-3.50 (m, 2H), 3.90 (t, J=5Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.80 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (ddd, J=7.5, 7.5, 2Hz, 1H), 7.87 (t, J=5Hz, 1H), 8.32 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 2Hz, 1H). 1H.

$[\alpha]_D^{23} = -1.5^\circ$ (c0.31, MeOH)

融点: 194-200°C

77

HPLC: 12.1 min. (Nucleosil 5 C18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flowrate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=556

【0169】実施例52

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(N-メチル-N', N'-ジエチルウレイド)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.37 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71 (d, J=7 Hz, 3H), 0.74-0.84 (m, 1H), 0.78 (d, J=7 Hz, 3H), 1.02 (t, J=7 Hz, 6H), 1.20-1.37 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.87-3.33 (m, 10H), 4.73 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.17 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.86 (t, J=5 Hz, 1H), 8.27 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5, 1 Hz, 1H), 1H 11.00 (s, 1H).

[α]_D²³ = -2.9° (c0.09, MeOH)

融点: 163-165°C

HPLC: 8.5 min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=597

【0170】実施例53

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(N-エチル-N', N'-ジメチルウレイド)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=7 Hz, 3H), 0.65-0.89 (m, 1H), 0.71 (d, J=7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 1.02 (t, J=7 Hz, 3H), 1.17-1.42 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.85-3.25 (m, 8H), 4.66-4.83 (m, 3H), 7.18 (dd, J=7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7 Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.67 (ddd, J=7.7, 1 Hz, 1H), 7.82 (br-t, J=5 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8 Hz, 1H),

78

8.45 (dd, J=5, 1 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)

[α]_D²³ = -1.0° (c0.31, MeOH)

融点: 168-170°C

HPLC: 13.3 min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flowrate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=583

【0171】実施例54

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-(2-フェニル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75-0.87 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.21-1.38 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10.3, 6.8 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.66 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.93 (dd, J=13.7, 10.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=13.7, 4.9 Hz, 1H), 3.16-3.40 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.14-7.42 (m, 7H), 7.36 (s, 5H), 7.66 (ddd, J=7.7, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.44 (br-d, J=3.8 Hz, 1H), 10.99 (s, 1H).

[α]_D²⁷ = +0.6° (c0.38, MeOH)

融点: 217-221°C

HPLC: 9.2 min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=545

【0172】実施例55

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-(2-ホルノエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.68-0.86 (m, 1H), 0.72 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.20-1.39 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10.3, 6.6 Hz, 1H), 2.21-2.40 (m, 7H), 2.96 (dd, J=13.9, 10.2 Hz, 1H),

79

3.05-3.24 (m, 3H), 3.49-3.61 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.2, 5.0Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.61 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.7, 7.2Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=5.0Hz, 1H), 11.00 (s, 1H). $[\alpha]_D^{25} = -0.4^\circ$ (c0.34, MeOH)

融点: 205-210°C

HPLC: 8.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=554

【0173】実施例56

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニン-N-(2, 2-トリフルオロエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=7 Hz, 3H), 0.70 (d, J=7Hz, 3H), 0.74-0.82 (m, 1H), 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.36 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.99 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.88 (ddd, J=10, 8, 4Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 8.36 (d, J=8Hz, 1H), 8.43-8.51 (m, 2H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = -4.1^\circ$ (c0.30, MeOH)

融点: 214-220°C

HPLC: 4.9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=523

【0174】実施例57

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニン-N-(4-ヒドロキシヒペリジノ)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.50 (m, 3

80

H), 0.72 (m, 3H), 0.76-0.90 (m, 4H), 1.12-1.40 (m, 3H), 1.56-1.80 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.88-3.12 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.27 (d, J=8Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.65 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 8.41 (d, J=8Hz, 1H), 8.47 (br-d, J=5Hz, 1H), 11.01 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +12.4^\circ$ (c0.33, MeOH)

融点: 116-120°C

HPLC: 6.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=525

【0175】実施例58

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニン-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7 Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.76-0.85 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.99 (d, J=7Hz, 3H), 1.23-1.40 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.91-3.05 (m, 3H), 3.14 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.68 (d, J=4Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.19 (dd, J=7, 4Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.59 (dd, J=6, 6Hz, 1H), 7.68 (ddd, J=8, 7, 2Hz, 1H), 8.34 (d, J=8Hz, 1H), 8.46 (br-d, J=4Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{24} = -4.8^\circ$ (c0.29, MeOH)

融点: 201-209°C

HPLC: 6.1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=499

【0176】実施例59

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニン-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.37 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.74-0.83 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 0.96 (d, J=7Hz, 3H), 1.23-1.37 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10.7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.88-3.08 (m, 3H), 3.12 (dd, J=14.5Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.64 (d, J=6Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=8Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.56 (dd, J=5.5Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=8.7, 2Hz, 1H), 8.31 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5.2Hz, 1H), 10.98 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{24} = +7.3^\circ$ (c0.34, MeOH)

融点: 211-217°C

HPLC: 6.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ x 15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=499

【0177】実施例60

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニン-N-(4-フェノキシビペリジノ)アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.52 (m, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.76-0.85 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.22-1.64 (m, 4H), 1.75-2.03 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.97 (dd, J=14.8Hz, 1H), 3.04-3.54 (m, 3H), 3.71-4.00 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 5.33 (m, 1H), 6.88-7.01 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.36 (s, 5H), 7.67 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 8.42-8.51 (m, 2H), 11.01 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +21.4^\circ$ (c0.28, MeOH)

融点: 130-134°C

HPLC: 6.9min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ x 15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=40:60, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=601

【0178】実施例61

実施例2-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ヒリジルアラニン-N-メチルアミド

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.39 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.85 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10.7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.58 (d, J=5Hz, 3H), 2.80 (dd, J=14.1Hz, 1H), 2.93 (dd, J=14.5Hz, 1H), 4.57 (dd, J=11.8, 5Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.28 (d, J=7Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.81 (q, J=5Hz, 1H), 8.29 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=7Hz, 2H), 10.98 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +2.9^\circ$ (c0.28, MeOH)

融点: 248-252°C

HPLC: 4.6min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ x 15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.), 8.7min. (MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70).

MASS (FB⁺): M+H=455

【0179】実施例62

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ヒリジルアラニン-N-(2-アセタミドエチル)アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.42 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.86 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.92 (dq, J=10.7 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.80 (d, J=14.1Hz, 1H), 2.93-3.20 (m, 5H), 4.57 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.19 (d, J=7Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.85 (br, 1H), 8.02 (br, 1H), 8.31 (d, J=8Hz, 1H), 8.

83

43 (d, J=7 Hz, 2H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{22} = +12.1^\circ$ (c0.34, MeOH)

融点: 214-219°C

HPLC: 4.8 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=526

【0180】実施例63

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ピリジラニン-N-(2-ヒドロキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.37 (d, J=7 Hz, 3H), 0.67-0.86 (m, 1H), 0.71 (d, J=7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.79 (dd, J=14, 12 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 3.12 (dt, J=7, 5 Hz, 2H), 3.36 (dt, J=7, 5 Hz, 2H), 4.63 (ddd, J=12, 8, 5 Hz, 1H), 4.68 (t, J=5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.30 (d, J=6 Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.82 (t, J=5 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8 Hz, 1H), 8.41 (d, J=6 Hz, 2H), 10.98 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{22} = +6.1^\circ$ (c0.29, MeOH)

融点: 235-239°C

HPLC: 4.3 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=485

【0181】実施例64

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラニン-N-[(1R)-1-ベンジルオキシメチル-2-ヒドロキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.35 (d, J=7 Hz, 3H), 0.68 (d, J=7 Hz, 3H), 0.73-0.82 (m, 1H), 0.76 (d, J=7 Hz, 3H), 1.21-1.38 (m, 2H), 1.90 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.96 (dd, J=14, 10 Hz,

84

1H), 3.14 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 3.20-3.48 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.81 (ddd, J=10, 8, 5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 7.24-7.45 (m, 10H), 7.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J=8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5, 1.5 Hz, 1H), 11.01 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +4.1^\circ$ (c0.22, MeOH)

融点: 204-206°C

HPLC: 6.4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+Na=627

【0182】実施例65

20 実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ピリジラニン-N-[(1R)-1-ベンジルオキシメチル-2-ヒドロキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.33 (d, J=7 Hz, 3H), 0.66 (d, J=7 Hz, 3H), 0.70-0.83 (m, 1H), 0.77 (d, J=7 Hz, 3H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.90 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.78 (dd, J=14, 11 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.70 (ddd, J=11, 8, 4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.75 (t, J=5 Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 10H), 7.30 (d, J=7 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8 Hz, 1H), 8.41 (d, J=7 Hz, 2H), 10.98 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +11.8^\circ$ (c0.30, MeOH)

融点: 233-235°C

HPLC: 6.3 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=605

【0183】実施例66

50 実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

85

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N'-アセチルヒドラジドNMR (DMSO-d₆, δ): 0.35 (d, J=7Hz, 3H×9/10), 0.43 (d, J=7Hz, 3H×1/10), 0.65-0.83 (m, 1H), 0.70 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.40 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.90 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.00 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3.15 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.88 (dd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 6H), 7.68 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 8.28 (d, J=8Hz, 1H×9/10), 8.28 (d, J=8Hz, 1H×1/10), 8.46 (dd, J=5, 1.5Hz, 1H), 9.86 (d, J=9Hz, 2H), 10.98 (s, 1H).
[α]_D²⁵=−32.3° (c0.34, MeOH)

融点: 227-228°C

HPLC: 6.4min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=498

【0184】実施例67

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-(シクロプロピルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.08-0.16 (m, 2H), 0.32-0.42 (m, 5H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.89 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 1.22-1.39 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 3H), 3.10 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.58-7.70 (m, 2H), 8.32 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=5Hz, 1H), 10.99 (s, 1H).
[α]_D²⁵=−3.6° (c0.27, MeOH)

融点: 218-220°C

HPLC: 8.2min. (Nucleosil 5C

86

18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=495

【0185】実施例68

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ヒリジアラニン-N-(シクロプロピルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.08-0.18 (m, 2H), 0.32-0.44 (m, 5H), 0.62 (d, J=7Hz, 3H), 0.65-0.90 (m, 2H), 0.70 (s, 3H), 1.21-1.37 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.80 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 2.89-3.03 (m, 3H), 4.63 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.30 (dd, J=7Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.83 (t, J=5Hz, 1H), 8.31 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=7Hz, 2H), 10.98 (s, 1H).
[α]_D²⁵=+3.8° (c0.28, MeOH)

融点: 235-240°C (分解)

HPLC: 6.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=495

【0186】実施例69

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-(シクロブチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.86 (m, 2H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.38 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.70-1.98 (m, 3H), 2.04-2.21 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.93 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3.07 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=8Hz, 1H), 8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 1.5Hz, 1H),

87

11.00 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = +0.7^\circ$ (c0.30, MeOH)

融点: 240-244°C

HPLC: 8.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=495

【0187】実施例70

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニン-N-(シクロプロピル)アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ): 0.23-0.36 (m, 2H), 0.39 (d, J=7Hz, 3H), 0.53-0.66 (m, 2H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.85 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.19-1.37 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.94 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.05 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 4.69 (ddd, J=11.8, 6Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 2H), 7.76 (d, J=4Hz, 1H), 8.25 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5, 1.5Hz, 1H), 10.99 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{23} = -2.2^\circ$ (c0.33, MeOH)

融点: 241-243°C

HPLC: 5.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=481

【0188】実施例71

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ヒリジルアラニン-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=7Hz, 3H), 0.67-0.86 (m, 1H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.38 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.75 (d,

88

d, J=14, 11Hz, 1H), 2.89 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 4.60 (ddd, J=11, 8, 4Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 6.65 (d, J=8Hz, 2H), 6.97 (d, J=8Hz, 2H), 7.27 (d, J=6Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.90 (t, J=5Hz, 1H), 8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.41 (d, J=6Hz, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +5.6^\circ$ (c0.21, DMSO)

融点: 243-248°C

HPLC: 6.4min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=561

【0189】実施例72

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニン-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7Hz, 3H), 0.70 (d, J=7Hz, 3H), 0.74-0.85 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.38 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.92 (d, J=14, 11Hz, 1H), 3.04 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 3.19 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.75 (ddd, J=11, 8, 6Hz, 1H), 6.65 (d, J=8Hz, 2H), 6.96 (d, J=8Hz, 2H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 7.72 (t, J=5Hz, 1H), 8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (br-d, J=5Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = -18.1^\circ$ (c0.24, DMSO)

融点: 221-225°C (分解)

HPLC: 7.4min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=561

【0190】実施例73

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

89

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-4-ビリジアラニン-N-[2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7 Hz, 3H), 0.67-0.86 (m, 1H), 0.71 (d, J=7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 1.22-1.37 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.77 (d, J=14, 12 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 3.18 (m, 2H), 4.59 (ddd, J=12, 8, 5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 6.57 (d, J=1 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7 Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.90 (t, J=4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8 Hz, 1H), 8.41 (d, J=7 Hz, 2H), 8.66 (br, 1H), 8.72 (br, 1H), 10.99 (s, 1H).

[α]_D²⁵=+0.8° (c 0.21, DMSO)
融点: 242-249°C (分解)

HPLC: 5.4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=577

【0191】実施例74

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7 Hz, 3H), 0.65-0.86 (m, 1H), 0.71 (d, J=7 Hz, 3H), 0.79 (d, J=7 Hz, 3H), 1.20-1.39 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.94 (d, J=14, 12 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 3.17 (m, 2H), 4.73 (ddd, J=12, 8, 5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.41 (dd, J=8, 1 Hz, 1H), 6.55 (d, J=1 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J=4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5 Hz, 1H), 8.56-8.79

90

(br, 2H), 10.99 (s, 1H).

[α]_D²⁵=-29.6° (c 0.21, DMSO)

融点: 197-199°C (分解)

HPLC: 5.2 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=577

【0192】実施例75

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-4-ビリジアラニン-N-[2-(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.35 (d, J=7 Hz, 3H), 0.66-0.85 (m, 1H), 0.71 (d, J=7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 2H), 1.90 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=10, 10, 3 Hz, 1H), 2.79 (d, J=14, 12 Hz, 1H), 2.89-3.05

(m, 2H), 3.17-3.40 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 4.50 (t, J=4 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.77 (d, J=4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=6 Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.81 (t, J=5 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8 Hz, 1H), 8.49 (d, J=6 Hz, 2H), 10.98 (s, 1H).

[α]_D²⁶=+2.7° (c 0.25, MeOH)

融点: 242-249°C (分解)

HPLC: 6.2 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=515

【0193】実施例76

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-ビリジアラニン-N-(2-ビリジメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7 Hz, 3H), 0.67 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71-0.85 (m, 1H), 0.85 (d, J=7 Hz, 3H), 1.18-1.40 (m, 2H), 1.93 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.02 (dd, J=14, 11 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=14, 5 Hz, 1H),

91

4. 35 (d, J=6Hz, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 89 (ddd, J=1.1, 8, 5Hz, 1H), 7. 16-7. 22 (m, 2H), 7. 25 (d, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 32 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 63-7. 73 (m, 2H), 8. 33 (t, J=6Hz, 1H), 8. 39 (d, J=8Hz, 1H), 8. 44-8. 51 (m, 2H), 11. 00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{23} = +1.8^\circ$ (c0.35, MeOH)

融点: 217-219°C

HPLC: 8.9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=532, M-H=530

【0194】実施例77

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジリアラニン-N-[2-(2-ビリジル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 38 (d, J=7Hz, 3H), 0. 70 (d, J=7Hz, 3H), 0. 74-0. 84 (m, 1H), 0. 78 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20-1. 37 (m, 2H), 1. 91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 82 (t, J=7Hz, 2H), 2. 93 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 04 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3. 41 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 75 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7. 13-7. 24 (m, 3H), 7. 27 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 61-7. 73 (m, 2H), 7. 83 (t, J=5Hz, 1H), 8. 28 (d, J=8Hz, 1H), 8. 44 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 8. 48 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 10. 99 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{23} = +3.0^\circ$ (c0.33, MeOH)

融点: 220-223°C

HPLC: 8.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=546, M-H=544

【0195】実施例78

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジリアラニン-N-(3-ビリジルメチル)アミド

92

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 42 (d, J=7Hz, 3H), 0. 66 (d, J=7Hz, 3H), 0. 72 (d, J=7Hz, 3H), 0. 75 (m, 1H), 1. 12-1. 37 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 3. 00 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 12 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 4. 25 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 4. 31 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 4. 74 (s, 2H), 4. 84 (m, 1H), 7. 19 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 26-7. 34 (m, 2H), 7. 35 (s, 5H), 7. 57 (br-d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 67 (dd, J=7. 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 29-8. 40 (m, 2H), 8. 41-8. 51 (m, 3H), 11. 00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{23} = +1.9^\circ$ (c0.32, MeOH)

融点: 213-215°C

HPLC: 6.9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=532, M-H=530

【0196】実施例79

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジリアラニン-N-(4-ビリジルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 45 (d, J=7Hz, 3H), 0. 68 (d, J=7Hz, 3H), 0. 72-0. 85 (m, 1H), 0. 75 (d, J=7Hz, 3H), 1. 15-1. 40 (m, 2H), 1. 95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 36 (m, 1H), 3. 03 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 14 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 4. 25 (dd, J=15, 7. 5Hz, 1H), 4. 31 (dd, J=15, 7. 5Hz, 1H), 4. 74 (s, 2H), 4. 88 (m, 1H), 7. 12-7. 24 (m, 3H), 7. 30 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 68 (dd, J=7. 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 35-8. 55 (m, 5H), 11. 00 (s, 1H). $[\alpha]_D^{23} = +3.6^\circ$ (c0.36, MeOH)

融点: 230-232°C (分解)

HPLC: 5.9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=532

【0197】実施例80

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジアルアニン-N-(2-ビリジルメチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7 Hz, 3H), 0.68 (d, J=7 Hz, 3H), 0.73-0.85 (m, 1H), 0.78 (d, J=7 Hz, 3H), 1.20-1.39 (m, 2H), 1.93 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.86 (dd, J=14, 12 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=16, 5 Hz, 1H), 4.40 (dd, J=16, 5 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=12, 8, 4 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=6 Hz, 2H), 7.37 (s, 5H), 7.72 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J=8 Hz, 1H), 8.45 (d, J=6 Hz, 2H), 8.48-8.56 (m, 2H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = -7.3^\circ$ (c0.45, 1N-HCl)

融点: 234-237°C

HPLC: 4.0 min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ x 15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=532

【0198】実施例81

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジアルアニン-N-(3-ビリジルメチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7 Hz, 3H), 0.67 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71-0.83 (m, 1H), 0.75 (d, J=7 Hz, 3H), 1.13-1.35 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.83 (dd, J=14, 12 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.29 (d, J=6 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.57 (br-d, J=7.5 Hz, 1H), 8.33-8.53 (m, 6H), 10.99 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = -3.1^\circ$ (c0.36, 1N-HCl)

融点: 224-226°C

HPLC: 5.1 min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ x 15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=532

【0199】実施例82

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアルアニン-N-[2-(2-ビリジルカルボニル)アミノエチル]アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7 Hz, 3H), 0.67 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71-0.84 (m, 1H), 0.77 (d, J=7 Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J=10, 10, 3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=14, 11 Hz, 1H), 3.09 (d, J=14, 6 Hz, 1H), 3.14-3.41 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.77 (dd, J=11, 8, 6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.92-8.07 (m, 3H), 8.27 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.43 (br-d, J=5 Hz, 1H), 8.64 (br-d, J=5 Hz, 1H), 8.86 (t, J=5 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = -5.8^\circ$ (c0.34, 1N-HCl)

融点: 203-206°C

HPLC: 5.6 min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ x 15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=589

【0200】実施例83

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアルアニン-N-(2-ニコチノイルアミノエチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7 Hz, 3H), 0.68 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71-0.84 (m, 1H), 0.77 (d, J=7 Hz, 3H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.93 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.33

95

(ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 3.00 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.07-3.38 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.16 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.50 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.65 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 8.07 (t, J=5Hz, 1H), 8.23 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 8.36 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5, 1.5Hz, 1H), 8.70 (d, J=5Hz, 1H), 8.81 (t, J=4Hz, 1H), 9.03 (d, J=1.5Hz, 1H), 11.06 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{23} = -4.2^\circ$ (c0.33, 1N-HCl)

融点: 219-222°C

HPLC: 5.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 20 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=589

【0201】実施例84

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル〕-L-4-ビリジアラニン-N-(2-ニコチンイルアミノエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7 30 Hz, 3H), 0.68 (d, J=7Hz, 3H), 0.72-0.85 (m, 1H), 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.79 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.00 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.12-3.42 (m, 4H), 4.60 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.28 (d, J=7Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.51 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 8.11 (t, J=4Hz, 1H), 8.17 (ddd, J=7.5, 1.5, 1.5Hz, 1H), 8.31 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=7Hz, 2H), 8.64-8.74 (m, 2H), 9.00 (d, J=1.5Hz, 1H), 10.98 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{23} = -1.1^\circ$ (c0.27, 1N-HCl)

融点: 236-238°C

HPLC: 4.5min. (Nucleosil 5C 50

96

18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=589

【0202】実施例85

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル〕-L-4-ビリジアラニン-N-[2-(2-ビリジアルカルボニル)アミノエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7 10 Hz, 3H), 0.69 (d, J=7Hz, 3H), 0.72-0.86 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.34 (ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 2.80 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 2.99 (d, J=14, 4Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 3H), 4.62 (dd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.28 (d, J=6Hz, 2H), 7.37 (s, 5H), 7.61 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.95-8.15 (m, 3H), 8.30 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=6Hz, 2H), 8.65 (d, J=5Hz, 1H), 8.87 (t, J=5Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{23} = -1.3^\circ$ (c0.40, 1N-HCl)

融点: 242-245°C

HPLC: 5.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=589

【0203】実施例86

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル〕-L-4-ビリジアラニン-N-(4-ビリジアルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.43 (d, J=7 40 Hz, 3H), 0.67 (d, J=7Hz, 3H), 0.72-0.85 (m, 1H), 0.76 (d, J=7Hz, 3H), 1.17-1.38 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.86 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3.02 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.26 (dd, J=16, 6Hz, 1H), 4.33

97

(dd, J=16, 6Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.17 (d, J=7Hz, 2H), 7.30 (d, J=6Hz, 2H), 7.35 (s, 5H), 8.36-8.49 (m, 5H), 8.58 (dd, J=6, 6Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = +2.2° (c0.35, 1N-HCl)

融点: 241-243°C

HPLC: 5.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=532

【0204】実施例87

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-[(2S)-2, 3-ジヒドロキシアロピル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.36 (d, J=7Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.84 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 2H), 3.13 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.19-3.35 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 4.51 (t, J=6Hz, 1H), 4.68-4.85 (m, 4H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.58 (t, J=5Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 8.33 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 1.5Hz, 1H), 11.01 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = -4.1° (c0.22, MeOH)

融点: 207-213°C

HPLC: 7.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=515

【0205】実施例88

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=

98

6.6Hz, 3H), 0.74 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.07 (s, 6H), 1.20-1.51 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.95 (dd, J=13.7, 10.7Hz, 1H), 3.01-3.16 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 7.17 (dd, J=7.2, 4.9Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.52 (dd, J=5.4, 5.1Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.6, 7.2, 1.1Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=4, 9Hz, 1H), 8.72 (br, 1H), 10.38 (br, 1H).

[α]_D²⁰ = +3.7° (c0.49, MeOH)

融点: 180-182°C

HPLC: 4.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=437

【0206】実施例89

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-(2-アミノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.72 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.75-0.90 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10.3, 6.7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.98 (dd, J=14.2, 10.6Hz, 1H), 3.11 (dd, J=14.2, 4.7Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.80 (dd, J=10.6, 8.5, 4.7Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.4, 7.3Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.6, 5.0Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.46 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.66 (ddd, J=7.7, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.96 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=5.0Hz, 1H), 8.71 (br, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.38 (br, 1H).

[α]_D²⁰ = +15.2° (c0.46, MeOH)

融点: 185-186°C

HPLC: 5.2min. (Nucleosil 5C

99

18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=25:75, 260nm, flow rate
1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=514

【0207】実施例90

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-
(N-ヒドロキシ-N-メチルアミノ) スクシニル]-
L-2-ピリジリアニン-N-メチルアミドNMR
(DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7.0Hz, 3H),
0.75-0.90 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.5Hz, 3H),
1.25 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 2.39 (ddd, J=11.0, 1.0, 7.2Hz, 1H), 2.57 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.86-3.14 (m, 3H), 3.05 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 7.17 (dd, J=7.2, 5.2Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5.2, 1.5Hz, 1H), 9.77 (s, 1H).

[α]_D¹⁹=+4.2° (c0.40, MeOH)

融点: 198-204°C

HPLC: 5.1min. (Nucleosil 5C
18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=15:85, 260nm, flow rate
1.0ml/min., at 30°C), 3.1min.
(MeCN:0.05%TFAaq=20:80)
MASS (FB⁺): M+H=379

【0208】実施例91

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリ
ジリアニン-N-[2-[(2S)-2-(ヒドロ
キシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルオキ
シ]エチルアミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.72 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.76-0.90 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.20-1.42 (m, 2H), 1.65-2.02 (m, 5H), 2.33 (m, 1H), 2.90-3.39 (m, 6H), 3.09 (dd, J=13.7, 4.4Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.63-4.86 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.2, 5.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=7.4, 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.85 (br, 1H), 8.30 (d, J=7.6Hz, 1

100

H), 8.45 (br-d, J=5.4Hz, 1H), 8.72 (br, 1H), 10.38 (br, 1H).
[α]_D²¹=-14.0° (c0.51, MeOH)

融点: 169-173°C

HPLC: 5.3min. (Nucleosil 5C
18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=15:85, 260nm, flow rate
1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=522

【0209】実施例92

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリ
ジリアニン-N-[(1-ヒドロキシシクロヘキシ
ル)メチル]アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.73 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.77-0.91 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.09-1.63 (m, 12H), 1.94 (dq, J=10.4, 6.8Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.96 (dd, J=13.8, 10.5Hz, 1H), 3.04 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.14 (dd, J=13.8, 4.6Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.85 (ddd, J=10.5, 8.2, 4.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.6, 5.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.41 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=7.7, 7.6, 1.8Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5.0, 1.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

[α]_D²⁰=+11.5° (c0.52, MeOH)

融点: 193-197°C

HPLC: 5.0min. (Nucleosil 5C
18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=20:80, 260nm, flow rate
1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=463

【0210】実施例93

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリ
ジリアニン-N-[2-(イソブチルカルボニルア
ミノ)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.46 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.69-0.99 (m, 1H), 0.74 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.7

101

9 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.20-1.43 (m, 2H), 1.81 (tq, J=6.7, 6.7, 6.7 Hz, 1H), 1.98 (dq, J=10.0, 6.6 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.90-3.31 (m, 5H), 3.40 (m, 1H), 3.72 (d, J=6.7Hz, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.70-7.90 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.79 (br-d, J=5.5Hz, 1H), 10.45 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{21} = +6.6^\circ$ (c0.30, MeOH)

融点: 192-196°C (分解)

HPLC: 8.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=494 (free M=493.60)

【0211】実施例94

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-メトキシアミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.46 (d, J=7Hz, 3H), 0.74 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.85 (m, 1H), 1.17-1.42 (m, 2H), 1.97 (dq, J=10.7Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.02 (d, J=7Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 4.65 (dt, J=7.7Hz, 1H), 7.20 (dd, J=7.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=7Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=7Hz, 1H), 8.46 (d, J=5Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.40 (br, 1H), 11.24 (br, 1H).

$[\alpha]_D^{22} = -2.2^\circ$ (c0.10, MeOH)

融点: 183-193°C (分解)

HPLC: 4.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=381

【0212】実施例95

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-[2-(N, N', N'-トリエチ

102

ルウレイド) エチル] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 1.03 (t, J=7Hz, 9H), 1.21-1.44 (m, 2H), 1.96 (dq, J=10.7Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.92-3.23 (m, 12H), 4.76 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 7.81 (t, J=5Hz, 1H), 8.28 (d, J=8Hz, 1H), 8.46 (d, J=5Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{21} = +4.6^\circ$ (c0.31, MeOH)

融点: 162-167°C

HPLC: 9.4min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=521

【0213】実施例96

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-(2-モルホリノカルボニルオキシエチル) アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.76-0.95 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.17-1.46 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10.7Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.96 (dd, J=14.10Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14.5Hz, 1H), 3.17-3.45 (m, 6H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.79 (dd, J=10.8, 5Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=8.8, 2Hz, 1H), 7.90 (t, J=6Hz, 1H), 8.30 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5.2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{22} = +13.3^\circ$ (c0.03, MeOH)

融点: 189-198°C

HPLC: 5.7min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

103

MASS (FB⁺) : M+H=508

【0214】実施例97

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジラルアニン-N-2-(N, N-ジエチルアミノカルボニルオキシエチル)アミド (363mg) のメタノール (7ml) 溶液を水素3気圧下10%パラジウム-炭素 (35mg) で水素還元する。触媒を濾去し、母液を減圧濃縮する。残渣をジソプロピルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジラルアニン-N-2-(N, N-ジエチルアミノカルボニルオキシエチル)アミド (185mg) を得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.38 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.73 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.75-0.91 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.04 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.20-1.43 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10.6, 6.8Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.89-3.43 (m, 2H), 2.96 (dd, J=13.8, 10.1Hz, 1H), 3.08 (dd, J=13.8, 4.5Hz, 1H), 3.20 (q, J=7.1Hz, 4H), 3.92 (m, 2H), 4.80 (ddd, J=10.1, 8.2, 4.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=7.8, 7.2, 1.8Hz, 1H), 7.87 (br-t, J=5.7Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.45 (dd, J=4.8, 1.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = +5.5° (c0.30, MeOH)

融点: 198-205°C

HPLC: 6.1min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺) : M+H=494

【0215】実施例98

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジラルアニン-N-(2-ヒリジノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.39 (d, J=7Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.94 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.18-1.65 (m, 8H),

104

1.95 (dq, J=10.7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.96 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3.15-3.52 (m, 6H), 3.92 (m, 2H), 4.79 (ddd, J=10, 8, 4Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 7.89 (t, J=8Hz, 1H), 8.37 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.39 (s, 1H) [α]_D²⁵ = +7.4° (c0.28, MeOH)

融点: 196-203°C

HPLC: 7.9min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺) : M+H=506

【0216】実施例99

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジラルアニン-N-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]カルボニルオキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.39 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.73 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.78-0.93 (m, 1H), 0.80 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.22-1.45 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10.0, 6.6Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.86 (d, J=5.1Hz, 3H), 2.97 (dd, J=13.8, 10.4Hz, 1H), 3.12 (dd, J=13.8, 4.5Hz, 1H), 3.18-3.59 (m, 6H), 3.91 (m, 2H), 4.62-4.88 (m, 2H), 7.18 (dd, J=7.4, 4.8Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.67 (br-dd, J=7.7, 7.4Hz, 1H), 7.88 (br-t, J=5.1Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=4.8Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = +7.7° (c0.25, MeOH)

融点: 187-191°C

HPLC: 13.1min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺) : M+H=496

【0217】実施例100

105

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
 イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリ
 ジルアラニン-N-(1-アミノピペリジル)アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ): 0.43 (d, J=6.8 Hz, 3Hx2/3), 0.56 (d, J=6.7 Hz, 3Hx1/3), 0.67-0.92 (m, 7 H), 1.21-1.69 (m, 8H), 1.96 (m, 1H), 2.20-2.67 (m, 5H), 2.84-3.11 (m, 2H), 4.68 (m, 1Hx2/3), 5.44 (m, 1Hx1/3), 7.18 (d, J=7.1, 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.7 Hz, 1Hx2/3), 7.29 (d, J=7.7 Hz, 1Hx1/3), 7.66 (m, 1H), 8.12 (d, J=8.6 Hz, 1Hx1/3), 8.29 (d, J=8.4 Hz, 1Hx2/3), 8.40 (s, 1Hx1/3), 8.45 (m, 1H), 8.62 (s, 1Hx2/3), 8.71 (br, 1H), 10.38 (br, 1H). rotamerのpeakが出ている。

[α]_D²⁰ = +14.9° (c0.52, MeOH)

融点: 202-206°C (分解)

HPLC: 5.9 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0 ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=434

【0218】実施例101

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
 イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリ
 ジルアラニン-N-メトキシ-N-メチルアミド
 NMR (DMSO-d₆, δ): 0.45 (d, J=7 Hz, 3H), 0.63-0.95 (m, 1H), 0.73 (d, J=7 Hz, 3H), 0.81 (d, J=7 Hz, 3H), 1.19-1.47 (m, 2H), 1.96 (dq, J=10.7 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.93 (dd, J=14.10 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=14.4 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.28 (br, 1H), 7.19 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 8.32 (br-d, J=7.5 Hz, 1H), 8.48 (br-d, J=5 Hz, 1H), 8.75 (br, 1H), 10.39 (s, 1H).

[α]_D²² = +17.1° (c0.20, MeOH)

融点: 168-176°C (分解)

106

HPLC: 4.0 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0 ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=395

【0219】実施例102

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
 イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリ
 ジルアラニン-N-[4-エトキシカルボニル]ピペ
 リジノ]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.47 (m, 3 H), 0.65-0.82 (m, 4H), 0.79 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.08-1.57 (m, 7H), 1.69-1.90 (m, 2H), 1.99 (dq, J=10.4, 6.6 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.52-2.78 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.01-3.20 (m, 2 H), 3.98-4.28 (m, 4H), 5.31 (m, 1H), 7.18 (br-dd, J=7.3, 3.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.66 (br-dd, J=7.7, 7.3 Hz, 1H), 8.35-8.50 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

[α]_D²¹ = +14.6° (c0.51, MeOH)

融点: 181-188°C

HPLC: 6.8 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0 ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=491

【0220】実施例103

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
 イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリ
 ジルアラニン-N-[4-メチルカルバモイル]ピペ
 リジノ]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.50 (m, 3 H), 0.73 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.76-0.92 (m, 4H), 0.79 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.17-1.78 (m, 6H), 1.97 (m, 1H), 2.23-2.44 (m, 2H), 2.55 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.85-3.13 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.66 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.38 (br-d, J=6.1 Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.40

107

(s, 1H).

$[\alpha]_D^{21} = +19.4^\circ$ (c0.53, MeOH)

融点: 154-160°C

HPLC: 7.3 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=476, M+Na=498

【0221】実施例104

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジララニン-N-[1-(4-アセチル)ピペラジニル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.51 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.73 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.77-0.93 (m, 1H), 0.80 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.22-1.43 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.99 (dd, J=14.3, 8.4Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14.3, 5.7Hz, 1H), 3.20-3.79 (m, 8H), 5.30 (m, 1H), 7.20 (br-d, J=7.6, 5.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.67 (br-d, J=7.7, 7.6Hz, 1H), 8.41-8.53 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 10.41 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{21} = +33.6^\circ$ (c0.50, MeOH)

融点: 137-141°C

HPLC: 7.8 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=462, M+Na=484

【0222】実施例105

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジララニン-N-[1-(4-エトキシカルボニル)ピペラジニル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.51 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.73 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.75-0.92 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.11-1.42 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3

108

H), 1.99 (dq, J=10.6, 6.7Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.98 (dd, J=14.0, 8.5Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14.0, 5.3Hz, 1H), 3.15-3.74 (m, 8H), 4.05 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.29 (m, 1H), 7.19 (dd, J=7.2, 5.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.6, 7.2, 1.6Hz, 1H), 8.37-8.54 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{21} = +31.6^\circ$ (c0.51, MeOH)

融点: 180-186°C

HPLC: 4.7 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=492

20 【0223】実施例106

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジララニン-N-[2-(フェノキシカルボニル)アミノエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.42 (d, J=7Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.77-0.95 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.19-1.50 (m, 2H), 1.96 (dq, J=10.7Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.88-3.54 (m, 6H), 4.77 (m, 1H), 7.02-7.45 (m, 7H), 7.58-7.79 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.28 (d, J=8Hz, 1H), 8.46 (br-d, J=5Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{21} = +12.0^\circ$ (c0.10, MeOH)

融点: 240-250°C (分解)

40 HPLC: 8.1 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=514

【0224】実施例107

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジララニン-N-[2-(N, N', N'-トリメチルウレイド)エチル]アミド

109

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.30-1.01 (m, 10H), 1.20-1.45 (m, 2H), 1.85-2.15 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.73 (s, 3Hx4/7), 2.74 (s, 3Hx3/7), 2.88-3.29 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 7.12-7.35 (m, 2H), 7.66 (ddd, J=7.7, 1Hz, 1H), 7.87 (m, 1Hx4/7), 8.01 (m, 1Hx3/7), 8.28 (dd, J=7.7, 1Hz, 1H), 8.46 (br, d, J=4Hz, 1H), 8.74 (br, 1H), 10.40 (br, 1H) rotamerのpeakが出ている。

HPLC: 5.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=479

【0225】実施例108

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(ジメチルカルバモイル)オキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.94 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.18-1.49 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.96 (d, J=14, 10Hz, 1H), 3.10 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.15-3.47 (m, 2H), 3.90 (t, J=5Hz, 2H), 4.79 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=7.5, 7.5, 2Hz, 1H), 7.87 (t, J=5Hz, 1H), 8.30 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

[α]_D²³=+48.1° (c0.20, DMSO)

融点: 194-202°C (分解)

HPLC: 4.7min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=466

【0226】実施例109

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

110

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(N-メチル-N', N'-ジエチルウレイド)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.77-0.91 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.02 (t, J=7Hz, 6H), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.89-3.31 (m, 10H), 4.75 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.5, 7.5, 1Hz, 1H), 7.78 (t, J=5Hz, 1H), 8.26 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 1Hz, 1H), 8.74 (br, 1H), 1H.

HPLC: 6.0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=507, M+Na=529

【0227】実施例110

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(N-エチル-N', N'-ジメチルウレイド)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 0.95-1.10 (m, 4H), 1.20-1.46 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.87-3.23 (m, 8H), 4.75 (m, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=7.7, 1Hz, 1H), 7.82 (br-t, J=5Hz, 1H), 8.28 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 1Hz, 1H), 8.73 (br, 1H), 10.40 (s, 1H).

[α]_D²¹=+5.8° (c0.32, MeOH)

融点: 166-171°C

HPLC: 7.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=493, M+Na=5

111

【0228】実施例111

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラニン-N-(2-フェネチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.63-0.95 (m, 1H), 0.73 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.20-1.45 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10.1, 6.8 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.66 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.93 (dd, J=13.9, 10.5 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=13.9, 4.6 Hz, 1H), 3.14-3.45 (m, 2H), 4.76 (ddd, J=10.5, 8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.08-7.37 (m, 7H), 7.66 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=3.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

[α]_D²⁰ = +8.9° (c0.35, MeOH)

融点: 212-215°C (分解)

HPLC: 6.1 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0 ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=455

【0229】実施例112

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラニン-N-(2-モルホリノエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.46 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.72 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.87 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 7H), 2.97 (dd, J=13.8, 10.5 Hz, 1H), 3.06-3.24 (m, 3H), 3.55 (t, J=4.6 Hz, 4H), 4.73 (m, 1H), 7.17 (dd, J=7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.45 (br-d, J=4.9 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H).

[α]_D²⁷ = +0.7° (c0.37, MeOH)

融点: 191-197°C (分解)

HPLC: 4.3 min. (Nucleosil 5C

112

18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF

Aaq=1:10, 260nm, flow rate

1.0 ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=464, M+Na=486

【0230】実施例113

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラニン-N-(2, 2-トリフルオロエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7 Hz, 3H), 0.72 (d, J=7 Hz, 3H), 0.78 (d, J=7 Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.23-1.41 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10.7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.00 (dq, J=14.10 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14.4 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.88 (ddd, J=10.8, 4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.44-8.52 (m, 2H), 8.72 (br, 1H), 10.37 (br, 1H).

[α]_D²⁰ = +2.4° (c0.31, MeOH)

融点: 200-205°C (分解)

HPLC: 6.7 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0 ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=433

【0231】実施例114

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラニン-N-(4-ヒドロキシベリジノ)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.51 (m, 3H), 0.73 (m, 3H), 0.76-0.90 (m, 4H), 1.12-1.42 (m, 3H), 1.56-1.81 (m, 2H), 1.98 (dq, J=10.7 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.87-3.12 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.75-3.94 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8 Hz, 1H), 8.46 (br-d, J=5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1

113

H), 10.40 (s, 1H).

[α]_D²³ = +21.3° (c0.30, MeOH)

融点: 190-193°C

HPLC: 6.9 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)
 MASS (FB⁺): M+H=435

【0232】実施例115

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラニン-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7 Hz, 3H), 0.73 (d, J=7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 0.98 (d, J=7 Hz, 3H), 1.23-1.43 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.91-3.06 (m, 3H), 3.13 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.67 (d, J=5 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.18 (d, J=7, 5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=5, 5 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=8, 7, 2 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

[α]_D²³ = +21.3° (c0.30, MeOH)

融点: 190-193°C

HPLC: 6.9 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)
 MASS (FB⁺): M+H=409

【0233】実施例116

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラニン-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7 Hz, 3H), 0.73 (d, J=7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 0.83 (m, 1H), 0.97 (d, J=7 Hz, 3H), 1.24-1.42 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.91-3.

114

09 (m, 3H), 3.12 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.64 (d, J=5 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7, 5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=5, 5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=8, 7, 2 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

10 [α]_D²³ = +17.9° (c0.29, MeOH)

融点: 202-206°C

HPLC: 6.9 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)
 MASS (FB⁺): M+H=409

【0234】実施例117

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

20 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラニン-N-(4-フェノキシベンジル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.53 (m, 3H), 0.75 (d, J=7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 0.85 (m, 1H), 1.22-1.68 (m, 4H), 1.76-2.08 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.97 (d, J=14, 8 Hz, 1H), 3.04-3.57 (m, 3H), 3.74-4.05 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 6.87-7.03 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.66 (dd, J=7, 5 Hz, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.48 (d, J=5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = +34.5° (c0.17, MeOH)

融点: 180-184°C

40 HPLC: 5.9 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)
 MASS (FB⁺): M+H=511

【0235】実施例118

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ピリジラニン-N-メチルアミド

50 NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7

115

Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 1.21-1.41 (m, 2H), 1.95 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.59 (d, J=5Hz, 3H), 2.81 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 2.95 (d, J=14, 5Hz, 1H), 4.58 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7.29 (d, J=7Hz, 2H), 7.82 (q, J=5Hz, 1H), 8.25 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=7Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +13.6^\circ$ (c0.32, MeOH)

融点: 253-261°C (分解)

HPLC: 5.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=365

【0236】実施例119

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ピリジラニン-N-(2-アセチルエチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.81 (d, J=7Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 1.20-1.42 (m, 2H), 1.95 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.81 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 2.92-3.21 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 7.30 (d, J=7Hz, 2H), 7.82 (br-t, J=4Hz, 1H), 7.98 (br-t, J=4Hz, 1H), 8.26 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=7Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H). $[\alpha]_D^{22} = +10.2^\circ$ (c0.33, MeOH)

融点: 247-252°C (分解)

HPLC: 4.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=436

【0237】実施例120

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ピリジラニン-N-(2-ヒドロキエチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7

116

Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.94 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.80 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 2.99 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.13 (dt, J=7, 5Hz, 2H), 3.36 (dt, J=7, 5Hz, 2H), 4.64 (ddd, J=12, 8, 5Hz, 1H), 4.68 (t, J=5Hz, 1H), 7.30 (d, J=6Hz, 2H), 7.82 (t, J=5Hz, 1H), 8.26 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=6Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{22} = +17.4^\circ$ (c0.25, 1N-HCl)

融点: 229-234°C (分解)

HPLC: 3.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=395

【0238】実施例121

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジラニン-N-[(1R)-1-ベンジルオキシメチル-2-ヒドロキエチル]アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.35 (d, J=7Hz, 3H), 0.69 (d, J=7Hz, 3H), 0.77 (d, J=7Hz, 3H), 0.81 (m, 1H), 1.21-1.43 (m, 2H), 1.94 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.97 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.13 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.30-3.48 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.77 (t, J=5Hz, 1H), 4.83 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 5H), 7.30 (d, J=7, 5Hz, 1H), 7.40 (d, J=7, 5Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=7, 5, 7, 5, 1, 5Hz, 1H), 8.35 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5, 1, 5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +12.5^\circ$ (c0.22, MeOH)

融点: 201-205°C

HPLC: 5.4min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate

117

1. 0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=537, M+H=515

【0239】実施例122

実施例3-(1)と同様に下記化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-(1R)-1-ベンジルオキシメチル-2-ヒドロキシエチル アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.34 (d, J=7 Hz, 3H), 0.68 (d, J=7 Hz, 3H), 0.77 (d, J=7 Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.93 (dq, J=10.7 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.79 (dd, J=14.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=14.4 Hz, 1H), 3.34-3.48 (m, 4H), 3.90 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.70 (ddd, J=11.8, 4 Hz, 1H), 4.75 (t, J=5 Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.30 (d, J=7 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8 Hz, 1H), 8.41 (d, J=7 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = +18.1° (c0.20, MeOH)

融点: 227-231°C

HPLC: 5.1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=515

【0240】実施例123

実施例3-(1)と同様に下記化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N'-アセチルヒドラジド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.35 (d, J=7 Hz, 3Hx9/10), 0.44 (d, J=7 Hz, 3Hx1/10), 0.71 (d, J=7 Hz, 3H), 0.74-0.90 (m, 1H), 0.78 (d, J=7 Hz, 3H), 1.22-1.42 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.00 (dd, J=14.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=14.4 Hz, 1H), 4.87 (ddd, J=12.8, 4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1Hx1/10), 7.35 (d, J=5 Hz, 1Hx9/10), 7.66 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1

118

H), 8.25 (d, J=8 Hz, 1Hx9/10), 8.38 (d, J=8 Hz, 1Hx1/10), 8.46 (br, 1Hx9/10), 8.97 (br, 1Hx1/10), 9.86 (br, 1H), 10.32 (br, 1H).

[α]_D²⁵ = -16.3° (c0.32, 1N-HCl)

融点: 203-213°C

HPLC: 3.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=408

【0241】実施例124

実施例3-(1)と同様に下記化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-(シクロロピルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.08-0.16 (m, 2H), 0.30-0.43 (m, 5H), 0.74 (d, J=7 Hz, 3H), 0.77-0.90 (m, 2H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 1.23-1.44 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10.7 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 3H), 3.10 (dd, J=14.4 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 7.17 (dd, J=7.5, 5 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.56-7.71 (m, 2H), 8.30 (d, J=8 Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = +3.5° (c0.20, MeOH)

融点: 208-212°C

HPLC: 7.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=405

【0242】実施例125

実施例3-(1)と同様に下記化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ピリジルアラニン-N-(シクロロピルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.09-0.18 (m, 2H), 0.31-0.47 (m, 5H), 0.73 (d, J=7 Hz, 3H), 0.76-0.93 (m, 2H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10.7 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.80 (dd, J=14.1 Hz, 1H), 2.90-

119

3.03 (m, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.20 (d, J=7Hz, 1H), 7.83 (t, J=5Hz, 1H), 8.28 (d, J=8Hz, 1H), 8.43 (d, J=7Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +13.0^\circ$ (c0.22, MeOH)

融点: 244-247°C (分解)

HPLC: 6.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF 10 Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=405

【0243】実施例126

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリ

ジルアラニン-N-(シクロブチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=7 Hz, 3H), 0.74 (d, J=7Hz, 3H), 0.81 (d, J=7Hz, 3H), 0.83 (m, 1H), 1.21-1.45 (m, 2H), 1.51-1.67 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.94 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.08 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.72 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=8Hz, 1H), 8.24 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5, 1.5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +10.5^\circ$ (c0.22, MeOH)

融点: 217-220°C (分解)

HPLC: 4.0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF 40 Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=405

【0244】実施例127

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリ

ジルアラニン-N-(シクロプロピル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.22-0.36 (m, 2H), 0.40 (d, J=7Hz, 3H), 0.53-

120

0.68 (m, 2H), 0.75 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.19-1.41 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (dd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.94 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.06 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 4.69 (ddd, J=11, 8, 4Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 7.74 (d, J=4Hz, 1H), 8.22 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (br-d, J=5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +7.7^\circ$ (c0.21, MeOH)

融点: 230-237°C (分解)

HPLC: 4.0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=391

【0245】実施例128

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリ

ジルアラニン-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7 Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.83 (m, 1H), 1.23-1.41 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.76 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 2.89 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 4.61 (dd, J=11, 8, 4Hz, 1H), 6.67 (d, J=8Hz, 2H), 6.98 (d, J=8Hz, 2H), 7.27 (d, J=6Hz, 2H), 7.91 (t, J=5Hz, 1H), 8.24 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=6Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +15.3^\circ$ (c0.46, 1N-HCl)

融点: 233-246°C (分解)

HPLC: 4.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=471

121

【0246】実施例129

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=7 Hz, 3H), 0.73 (d, J=7 Hz, 3H), 0.79 (d, J=7 Hz, 3H), 0.83 (m, 1H), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.95 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.94 (dd, J=14.1 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=14.5 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 4.75 (dd, J=11.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8 Hz, 2H), 7.17 (dd, J=7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J=5 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5.1 Hz, 1H), 8.71 (br, 1H), 9.16 (br, 1H), 10.37 (br, 1H). [α]_D²⁵ = +13.2° (c0.31, 1N-HCl)

融点: 220-223℃

HPLC: 5.7 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=471

【0247】実施例130

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ピリジルアラニン-N-[2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7 Hz, 3H), 0.74 (d, J=7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 0.83 (m, 1H), 1.22-1.42 (m, 2H), 1.95 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.77 (dd, J=14.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=14.8 Hz, 1H), 3.19 (m, 2H), 4.59 (dd, J=12.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J=1 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7 Hz, 2H), 7.90 (t, J=4 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8 Hz, 1H), 8.41 (d, J=7 Hz, 2H), 8.55-

122

8.85 (br, 3H), 10.38 (br, 1H). [α]_D²⁵ = +9.9° (c0.31, 1N-HCl)

融点: 219-223℃

HPLC: 6.6 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=487

【0248】実施例131

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.39 (d, J=7 Hz, 3H), 0.73 (d, J=7 Hz, 3H), 0.79 (d, J=7 Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.21-1.43 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.95 (dd, J=14.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=14.4 Hz, 1H), 3.17 (m, 2H), 4.76 (ddd, J=12.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J=1 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J=4 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5 Hz, 1H), 8.55-8.84 (br, 3H), 10.35 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = +8.3° (c0.21, 1N-HCl)

融点: 191-195℃

HPLC: 6.4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=487

【0249】実施例132

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ピリジルアラニン-N-[2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.35 (d, J=7 Hz, 3H), 0.73 (d, J=7 Hz, 3H), 0.76-0.89 (m, 1H), 0.80 (d, J=7 Hz, 3H), 1.21-1.40 (m, 2H),

123

1. 93 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 78 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 2. 91-3. 05 (m, 2H), 3. 16-3. 36 (m, 3H), 3. 46 (m, 1H), 4. 50 (t, J=6Hz, 1H), 4. 68 (m, 1H), 4. 77 (d, J=7Hz, 1H), 7. 30 (d, J=6Hz, 2H), 7. 81 (t, J=5Hz, 1H), 8. 26 (d, J=8Hz, 1H), 8. 41 (d, J=6Hz, 2H), 8. 71 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +10.9^\circ$ (c0.24, MeOH)

融点: 213-217°C

HPLC: 3.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=425

【0250】実施例133

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラニン-N-(2-ビリジルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7Hz, 3H), 0.68 (d, J=7Hz, 3H), 0.75 (d, J=7Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.96 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.03 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.18 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.35 (d, J=6Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.62-7.75 (m, 2H), 8.29-8.42 (m, 2H), 8.44-8.53 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +3.5^\circ$ (c0.32, 1N-HCl)

融点: 230-236°C

HPLC: 8.0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=442, M-H=440

【0251】実施例134

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラニン-N-[2-(2-ビリジル)エチル]ア

124

ミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.82 (t, J=7Hz, 2H), 2.93 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.04 (d, J=14, 4Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 4.75 (ddd, J=10, 8, 4Hz, 1H), 7.13-7.25 (m, 3H), 7.28 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.83 (t, J=6Hz, 1H), 8.26 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (br-d, J=5Hz, 1H), 8.49 (br-d, J=5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +11.2^\circ$ (c0.39, 1N-HCl)

20 融点: 210-212°C

HPLC: 6.1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=456, M-H=454

【0252】実施例135

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラニン-N-(3-ビリジルメチル)アミド

30 NMR (DMSO-d₆, δ): 0.42 (d, J=7Hz, 3H), 0.67 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.81 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.00 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.12 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.25 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 4.31 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.28 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.57 (br-d, J=7.5Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 8.28-8.39 (m, 2H), 8.41-8.49 (m, 3H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +10.7^\circ$ (c0.37, 1N-HCl)

融点: 236-239°C

HPLC: 3.6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF

50

125

Aaq=1:10, 260nm, flow rate
1.0ml/min., at R.T.)
MASS (ESI): M+H=440

【0253】実施例136

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリ
ジラルアニン-N-(4-ビリジルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.45 (d, J=7
Hz, 3H), 0.68 (d, J=7Hz, 3H),
0.75 (d, J=7Hz, 3H), 0.83 (m, 1
H), 1.21 (m, 1H), 1.37 (m, 1H),
1.98 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.36
(m, 1H), 3.03 (dd, J=14, 11Hz,
1H), 3.14 (dd, J=14, 6Hz, 1H),
4.25 (dd, J=15, 7.5Hz, 1H), 4.
30 (dd, J=15, 7.5Hz, 1H), 4.89
(ddd, J=11, 8, 6Hz, 1H), 7.16
(d, J=6Hz, 2H), 7.20 (dd, J=7.
5, 5Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.5Hz,
1H), 7.68 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1
H), 8.36 (d, J=8Hz, 1H), 8.40-
8.51 (m, 4H), 8.72 (s, 1H), 10.
39 (s, 1H).

[α]_D²⁵=+15.8° (c0.39, 1N-H
Cl)

融点: 230-235°C

HPLC: 3.2min. (Nucleosil 5C
18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=1:10, 260nm, flow rate
1.0ml/min., at R.T.)
MASS (ESI): M+H=440

【0254】実施例137

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリ
ジラルアニン-N-(2-ビリジルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, J=7
Hz, 3H), 0.68 (d, J=7Hz, 3H),
0.77 (d, J=7Hz, 3H), 0.83 (m, 1
H), 1.19-1.42 (m, 2H), 1.95 (d
q, J=10, 7Hz, 1H), 2.36 (ddd, J
=11, 10, 3Hz, 1H), 2.85 (dd, J=14,
12Hz, 1H), 3.04 (dd, J=14,
4Hz, 1H), 4.32 (dd, J=15, 5Hz,
1H), 4.40 (dd, J=15, 5Hz, 1H),
4.74 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H),
7.20 (d, J=8Hz, 1H), 7.26 (dd,
J=8, 5Hz, 1H), 7.32 (d, J=6Hz,
2H), 7.70 (ddd, J=8, 8, 1.5Hz,

126

1H), 8.35 (d, J=8Hz, 1H), 8.43
(d, J=6Hz, 2H), 8.46-8.55 (m,
2H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1
H).

[α]_D²⁵=+10.6° (c0.36, 1N-H
Cl)

融点: 241-246°C

HPLC: 3.7min. (Nucleosil 5C
18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF

Aaq=1:10, 260nm, flow rate
1.0ml/min., at R.T.)
MASS (ESI): M+H=442

【0255】実施例138

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリ
ジラルアニン-N-(3-ビリジルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7
Hz, 3H), 0.68 (d, J=7Hz, 3H),
0.75 (d, J=7Hz, 3H), 0.82 (m, 1
H), 1.23 (m, 1H), 1.33 (m, 1H),
1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.35
(ddd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 2.84
(dd, J=14, 12Hz, 1H), 2.99 (d
d, J=14, 5Hz, 1H), 4.25 (dd, J=15,
6Hz, 1H), 4.69 (ddd, J=12, 8, 4H
z, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.2
9 (d, J=7Hz, 2H), 7.57 (br-d, J
=7.5Hz, 1H), 8.34 (d, J=8Hz, 1
H), 8.38-8.52 (m, 4H), 8.72
(s, 1H), 10.38 (s, 1H).

[α]_D²⁵=+16.7° (c0.38, 1N-H
Cl)

融点: 223-233°C

HPLC: 3.0min. (Nucleosil 5C
18, 4mmφx15cm, MeCN:0.05%TF
Aaq=1:10, 260nm, flow rate
1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=442

【0256】実施例139

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

〔(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-
イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリ
ジラルアニン-N-[2-(2-ビリジルカルボニル)
アミノエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7
Hz, 3H), 0.70 (d, J=7Hz, 3H),
0.76 (d, J=7Hz, 3H), 0.82 (m, 1
H), 1.21-1.40 (m, 2H), 1.95 (d

127

q, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 2.96 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.04-3.42 (m, 4H), 3.10 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.77 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.5, 5Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.91-8.07 (m, 3H), 8.24 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (br-d, J=5Hz, 1H), 8.64 (br-d, J=5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.86 (t, J=5Hz, 1H), 10.38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +8.0^\circ$ (c0.42, 1N-HCl)

融点: 223-229°C

HPLC: 3.7min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=499

【0257】実施例140

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-(2-ニコチノイルアミノエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.37 (d, J=7 Hz, 3H), 0.66 (d, J=7Hz, 3H), 0.74 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (m, 1H), 1.18-1.37 (m, 2H), 1.92 (d, J=10, 7Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.97 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.03-3.35 (m, 4H), 3.08 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.74 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7.13 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.62 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 8.01 (t, J=4Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8, 1.5Hz, 1H), 8.30 (d, J=8Hz, 1H), 8.41 (br-d, J=5Hz, 1H), 8.64-8.71 (m, 2H), 8.74 (t, J=4Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.41 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +6.3^\circ$ (c0.43, 1N-HCl)

融点: 231-237°C

HPLC: 7.6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate

128

1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=499

【0258】実施例141

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジアラニン-N-(2-ニコチノイルアミノエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7 Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 1.21-1.40 (m, 2H), 1.96 (d, J=10, 7Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.80 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3.00 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3.12-3.42 (m, 4H), 4.62 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7.29 (d, J=6Hz, 2H), 7.52 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 8.12 (t, J=4Hz, 1H), 8.18 (br-d, J=7.5Hz, 1H), 8.30 (d, J=8Hz, 1H), 8.43 (d, J=6Hz, 2H), 8.64-8.78 (m, 3H), 9.01 (br, 1H), 10.39 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +13.9^\circ$ (c0.37, 1N-HCl)

融点: 249-253°C

HPLC: 6.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=499

【0259】実施例142

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジアラニン-N-[2-(2-ビリジカルボニル)アミノエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7 Hz, 3H), 0.70 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 0.83 (m, 1H), 1.21-1.40 (m, 2H), 1.95 (d, J=10, 7Hz, 1H), 2.34 (ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 2.79 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 2.98 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.27-3.43 (m, 3H), 4.62 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7.28 (d, J=6Hz, 2H), 7.61 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.96-8.14 (m, 3H), 8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.41 (d, J=6Hz, 2H),

129

8.65 (d, J=5Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.87 (t, J=4Hz, 1H), 10.38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +15.8^\circ$ (c0.33, 1N-HCl)

融点: 249-253°C

HPLC: 6.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=499

【0260】実施例143

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-4-ピリジラニン-N-(4-ピリジルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.43 (d, J=7 Hz, 3H), 0.69 (d, J=7Hz, 3H),

0.76 (d, J=7Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.36 (m, 1H),

1.97 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.37 (ddd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 2.87 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3.02 (d

d, J=14, 5Hz, 1H), 4.26 (dd, J=16, 6Hz, 1H), 4.33 (dd, J=16, 6

Hz, 1H), 4.72 (ddd, J=12, 8, 5Hz, 1H), 7.18 (d, J=6Hz, 2H), 7.32 (d, J=6Hz, 2H), 8.37 (d, J=8

Hz, 1H), 8.43 (d, J=6Hz, 2H), 8.45 (d, J=6Hz, 2H), 8.58 (dd,

J=6, 6Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +21.4^\circ$ (c0.41, 1N-HCl)

融点: 245-251°C

HPLC: 2.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (ESI): M+H=442

【0261】実施例144

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスチニル]-L-2-ピリジラニン-N-[(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]アミド

NMR (CDCl₃, δ): 0.36 (d, J=7Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.92 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.44 (m, 2H), 1.9

130

4 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.87-3.05 (m, 2H), 3.13 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.18-3.3

3 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 4.53 (t, J=6Hz, 1H), 4.73-4.86 (m,

2H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.5

4-7.72 (m, 2H), 8.33 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (d, J=5Hz, 2H), 8.

73 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$ (c0.12, MeOH)

融点: 189-194°C

HPLC: 3.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (F⁺): M+H=425

【0262】実施例145-(1)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ヒバロイルオキシ-N-ヒバロイルオキシメチルアミノ)スチニル]-L-2-ピリジラニン-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミド

NMR (CDCl₃, δ): 0.84 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.87-0.98 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.02-1.7

0 (m, 7H), 1.20 (s, 9H), 1.21 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), 2.50-2.

86 (m, 2H), 3.19 (dd, J=14.6, 5.4Hz, 1H), 3.23-3.40 (m, 3

H), 4.78 (m, 1H), 5.65 (d, J=12.2Hz, 1H), 5.66 (d, J=12.2Hz, 1H), 7.10-7.30 (m, 3H), 7.6

2 (ddd, J=7.8, 7.6, 1.9Hz, 1H), 7.69 (br, 1H), 8.48 (br-d, J=4.8Hz, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +0.1^\circ$ (c0.52, CHCl₃)

融点: 81-82°C

HPLC: 3.9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (F⁺): M+H=635

【0263】実施例145-(2)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ヒバロイルオキシ-N-ヒバロイルオキシメチルアミノ)スチニル]-L-2-ピリジラニン-N-(2-アニリノカルボニルオキシエチル)アミド

131

NMR (CDCl₃, δ): 0.82 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.93 (m, 1H), 1.00-1.70 (m, 5H), 1.19 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.53-2.73 (m, 2H), 3.18 (dd, J=14.8, 5.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, J=14.8, 5.7 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 5.65 (br, 2H), 6.94 (br, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.18-7.41 (m, 6H), 7.60 (ddd, J=7.7, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (br, 1H), 8.45 (br, 1H).

[α]_D²⁰ = +1.1° (c0.36, CHCl₃)

融点: 85-90°C

HPLC: 8.1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=712

【0264】実施例145-(3)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-[2-[(2S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]カルボニルオキシ]エチル]アミド
NMR (CDCl₃, δ): 0.75-0.93 (m, 3H), 0.84 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.04-1.48 (m, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.71-2.05 (m, 2H), 2.52-2.68 (m, 2H), 3.13-3.68 (m, 9H), 3.76 (br, 1H), 3.95 (br, 1H), 4.20 (br, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.63 (d, J=12.0 Hz, 1H), 5.67 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.7, 5.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 (br, 1H), 7.64 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (br, 1H), 8.47 (br, 1H), 8.54 (br, 1H).

[α]_D²¹ = -13.0° (c0.52, CHCl₃)

融点: 72-77°C

HPLC: 3.7min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate

132

1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=720

【0265】実施例145-(4)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]アミド
NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.97 (m, 1H), 1.01-1.59 (m, 15H), 1.20 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.51-2.77 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.21 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.35 (dd, J=14.8, 5.4 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.63 (d, J=12.1 Hz, 1H), 5.68 (d, J=12.1 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J=7.7, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (br, 1H), 8.49 (br, 1H), 8.54 (br, 1H).

[α]_D²¹ = +0.4° (c0.50, CHCl₃)

融点: 91-96°C

HPLC: 6.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=661

【0266】実施例145-(5)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ヒリジアラニン-N-[2-(イソブチルカルボニルアミノ)エチル]アミド
NMR (CDCl₃, δ): 0.84 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.87-1.96 (m, 16H), 1.20 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.52-2.78 (m, 2H), 3.13-3.42 (m, 6H), 3.81 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.15 (br, 1H), 5.63 (d, J=12.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J=12.2 Hz, 1H), 7.12-7.36 (m, 3H), 7.64 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J=4.5 Hz, 1H).

[α]_D²¹ = -2.1° (c0.51, CHCl₃)

133

融点: 114-117°C

HPLC: 8.1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=692

【0267】実施例145-(6)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[2-(N, N', N'-トリエチルウレイド)エチル]アミド

NMR (CDCl₃, δ): 0.83 (d, J=7Hz, 3H), 0.86-1.75 (m, 6H), 0.90 (d, J=7Hz, 3H), 1.10 (t, J=7Hz, 9H), 1.19 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.50-2.77 (m, 2H), 3.05-3.40 (m, 12H), 4.78 (m, 1H), 5.63 (d, J=12Hz, 1H), 5.68 (d, J=12Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.23 (d, J=8Hz, 1H), 7.51-7.81 (m, 3H), 8.48 (d, J=5Hz, 1H).

[α]_D²¹=+4.4° (c0.30, CHCl₃)

融点: 65-70°C

HPLC: 7.6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=719

【0268】実施例145-(7)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-(2-メルホリノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (CDCl₃, δ): 0.83 (d, J=7Hz, 3H), 0.87-1.67 (m, 6H), 0.89 (d, J=7Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.52-2.75 (m, 2H), 3.18 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 3.28 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 3.33-3.53 (m, 6H), 3.54-3.71 (m, 4H), 4.08 (m, 2H), 4.79 (ddd, J=7, 6Hz, 1H), 5.63 (d, J=12Hz, 1H), 5.69 (d, J=12Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.57 (br, 1

134

H), 7.63 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 7.82 (d, J=7Hz, 1H), 8.47 (d, J=5Hz, 1H).

[α]_D²¹=-3.9° (c0.30, CHCl₃)

融点: 70-76°C

HPLC: 3.9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=706

【0269】実施例145-(8)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-(2-N, N-ジエチルアミノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (CDCl₃, δ): 0.77-1.76 (m, 12H), 0.84 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.50-2.75 (m, 2H), 3.10-3.34 (m, 6H), 3.48 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 5.64 (d, J=11.9Hz, 1H), 5.69 (d, J=11.9Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.7, 4.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.64 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.47 (br-d, J=4.9Hz, 1H). [α]_D²¹=-1.2° (c0.50, CHCl₃)

融点: 58-65°C

HPLC: 6.6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=692

【0270】実施例145-(9)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-(2-ビベリジノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (CDCl₃, δ): 0.83 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.85-1.77 (m, 12H), 0.90 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.51-2.75 (m, 2H), 3.09-3.52 (m, 8H),

135

3.92-4.13 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.64 (d, J=12.1Hz, 1H), 5.67 (d, J=12.1Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6, 4.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.49-7.66 (m, 1H), 7.63 (ddd, J=7.8, 7.6, 1.5Hz, 1H), 7.76 (br-d, J=6.2Hz, 1H), 8.47 (br-d, J=4.7Hz, 1H).

$[\alpha]_D^{21} = +1.4^\circ$ (c0.50, CHCl₃)

融点: 71-76°C

HPLC: 7.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=704

【0271】実施例145-(10)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジラルアニン-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミド

NMR (CDCl₃, δ): 0.83 (d, J=7Hz, 3H), 0.90 (d, J=7Hz, 3H), 0.92-1.85 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.55-2.77 (m, 2H), 3.20 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 3.31 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 3.70-4.02 (m, 2H), 4.84 (ddd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 5.63 (d, J=12Hz, 1H), 5.68 (d, J=12Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7.26 (d, J=7Hz, 1H), 7.65 (ddd, J=7, 7, 2Hz, 1H), 7.95 (d, J=7Hz, 1H), 8.04 (br, 1H), 8.45 (br-d, J=5Hz, 1H).

$[\alpha]_D^{26} = -8.6^\circ$ (c0.25, CHCl₃)

融点: 155-159°C

HPLC: 7.4min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=631

【0272】実施例145-(11)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジラルアニン-N-

136

-(4-ヒドロキシベリジノ)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.72-1.95 (m, 16H), 1.20 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.49 (m, 1H), 2.63 (br, 1H), 3.02-3.44 (m, 4H), 3.09 (dd, J=14, 7Hz, 1H), 3.72-4.11 (m, 3H), 5.48 (m, 1H), 5.56-5.72 (m, 2H), 6.76 (br, 1H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.58 (br-dd, J=7, 7Hz, 1H), 8.52 (br, 1H).

$[\alpha]_D^{22} = +14.3^\circ$ (c0.29, MeOH)

融点: 75-79°C

HPLC: 6.6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=40:60, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=633

【0273】実施例145-(12)

実施例6-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジラルアニン-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミド

NMR (CDCl₃, δ): 0.43 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.99 (d, J=7Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.24-1.43 (m, 2H), 2.11 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.90-3.08 (m, 3H), 3.13 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.67 (d, J=4Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 7.19 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.60 (dd, J=5, 5Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8, 7, 2Hz, 1H), 8.35 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 11.54 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{24} = +6.9^\circ$ (c0.30, MeOH)

融点: 168-171°C

HPLC: 3.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=493

【0274】実施例145-(13)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチル

137

アミノ) スクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N
 - [(2R)-2-ヒドロキシプロピル] アミド
 NMR (CDCl₃, δ): 0.83 (d, J=7Hz, 3H), 0.89 (d, J=7Hz, 3H), 0.92-1.85 (m, 6H), 1.11 (d, J=7Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.60 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.16-3.48 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.63 (d, J=12Hz, 1H), 5.68 (d, J=12Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.12-7.31 (m, 2H), 7.54-7.69 (m, 2H), 8.48 (br-d, J=4Hz, 1H).

[α]_D²⁴ = +1.8° (c0.28, MeOH)

融点: 77-80°C

HPLC: 6.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=40:60, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=607

【0275】実施例145-(14)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N
 - [(2S)-2-ヒドロキシプロピル] アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (d, J=7Hz, 3H), 0.90 (d, J=7Hz, 3H), 0.93 (m, 1H), 1.01-1.91 (m, 5H), 1.11 (d, J=7Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.52-2.77 (m, 2H), 3.03-3.39 (m, 5H), 3.81 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.62 (d, J=12Hz, 1H), 5.68 (d, J=12Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.63 (dd, J=7.5, 7Hz, 1H), 7.76 (d, J=7Hz, 1H), 8.49 (d, J=5Hz, 1H).

[α]_D²⁴ = +11.6° (c0.25, MeOH)

融点: 78-82°C

HPLC: 6.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=40:60, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=607

【0276】実施例145-(15)

実施例6-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-

138

(N-ビバロイルオキシアミノ) スクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N - [(2S)-2-ヒドロキシプロピル] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.44 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 0.95 (d, J=7Hz, 3H), 0.98 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.25-1.43 (m, 2H), 2.11 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.90-3.09 (m, 3H), 3.12 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.65 (d, J=5Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.59 (dd, J=5, 5Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=7.5, 7.5, 2Hz, 1H), 8.35 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 11.53 (s, 1H).

[α]_D²⁴ = +19.5° (c0.35, MeOH)

融点: 169-173°C

HPLC: 6.6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=493

【0277】実施例145-(16)

実施例6-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(4-フェノキシベリジノ)アミド
 NMR (CDCl₃, δ): 0.57 (m, 3H), 0.74 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 0.91-1.66 (m, 5H), 1.20 (s, 9H), 1.85 (br, 1H), 1.94 (br, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.90-3.54 (m, 4H), 3.73-4.02 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.88-7.03 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.67 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 8.44-8.55 (m, 2H), 11.55 (br, 1H).

[α]_D²⁵ = +52.5° (c0.04, MeOH)

融点: 80-86°C

HPLC: 8.6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TF Aaq=40:60, 260nm, flow rate

139

1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=595

【0278】実施例145-(17)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-4-ビリジアラニン-N-メチルアミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.67-1.82 (m, 6H), 0.83 (d, J=7Hz, 3H), 0.84 (d, J=7Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 2.42-2.63 (m, 2H), 2.75 (d, J=4Hz, 1H), 3.03 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 3.16 (dd, J=15, 7.5Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.61 (d, J=12Hz, 1H), 5.68 (d, J=12Hz, 1H), 6.07-6.34 (br, 1H), 6.73 (br, 1H), 7.16 (d, J=7Hz, 2H), 8.50 (d, J=7Hz, 2H).

[α]_D²⁵=+8.5° (c0.37, MeOH)
融点: 95-101°C

HPLC: 6.0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=40:60, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=563

【0279】実施例145-(18)

実施例6-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-スクシニル)-L-4-ビリジアラニン-N-メチルアミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.46 (d, J=7Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.99 (m, 1H), 1.17-1.43 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 2.12 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.59 (d, J=5Hz, 3H), 2.80 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 2.94 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.60 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7.28 (d, J=7Hz, 2H), 7.85 (q, J=5Hz, 1H), 8.33 (d, J=8Hz, 1H), 8.43 (d, J=7Hz, 2H), 11.53 (s, 1H).

[α]_D²⁵=+13.9° (c0.33, MeOH)
融点: 194-200°C

HPLC: 8.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF

140

Aaq=40:60, 260nm, flow rate

1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺): M+H=449

【0280】実施例146

実施例5と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジアラニン

【0281】実施例147

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-メチルアミド (552mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に炭酸カリウム (175mg) とヨウ化メチル (0.23ml) を室温で加える。混合物を一夜撹拌する。反応混合物を飽和食塩水 (30ml) に注ぎ、酢酸エチル (20ml×3) で抽出する。抽出液を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (30ml) および飽和食塩水 (30ml) で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶

出液: メタノール/塩化メチレン=1:10) で精製して、[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシ-N-メチルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-メチルアミド (203mg) を得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.82 (d, J=7Hz, 3H), 0.88 (d, J=7Hz, 6H), 1.01 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.73 (d, J=5Hz, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.16 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.32 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 7.15 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.27 (d, J=8Hz, 1H), 7.39 (s, 5H), 7.62 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 7.81 (br-d, J=5Hz, 1H), 8.47 (br-d, J=5Hz, 1H).

HPLC: 5.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 254nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=469

【0282】実施例148-(1)

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシ) エチル] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.34 (d, J=7

141

Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.76-0.89 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.95 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.14 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.20-3.47 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 4.63 (t, J=5Hz, 1H), 4.79 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 8.32 (d, J=8Hz, 1H), 8.43 (d, J=5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).
[α]_D²⁵ = +11.3° (c0.21, MeOH)

融点: 194-199°C

HPLC: 3.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 20 1.0ml/min., at R.T.)
MASS (FB⁺): M+H=425

【0283】実施例148-(2)

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2

142

ーイソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ピリジルアラニン-N-[(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシ)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.33 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.76-0.90 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.40 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.78 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.02 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3.24-3.49 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 4.60-4.73 (m, 3H), 7.31 (d, J=7Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.41 (d, J=7Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

[α]_D²⁵ = +17.2° (c0.21, MeOH)

融点: 222-227°C (分解)

HPLC: 2.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)
MASS (FB⁺): M+H=425

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D 213/56				
333/24				
409/12	213			
C07F 7/18		A		

DERWENT-ACC-NO: 1996-175693

DERWENT-WEEK: 199618

COPYRIGHT 2009 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Novel hydroxamic acid derivs. are collagenase
inhibitors
useful for treating e.g. rheumatoid arthritis,
periodontal diseases, corneal ulcer,
osteoarthritis etc.

INVENTOR: HENMI K; SHIMA I ; URANO T

PATENT-ASSIGNEE: FUJISAWA PHARM CO LTD[FUJI]

PRIORITY-DATA: 1994GB-012350 (June 20, 1994)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
<u>JP 08053403 A</u>	February 27, 1996	JA

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP 08053403A	N/A	1995JP-151923
June 19, 1995		

INT-CL-CURRENT:

TYPE	IPC	DATE
CIPP	C07D333/24	20060101
CIPS	A61K31/165	20060101
CIPS	A61K31/38	20060101
CIPS	A61K31/381	20060101
CIPS	A61K31/44	20060101
CIPS	A61K31/4433	20060101
CIPS	A61P43/00	20060101
CIPS	C07C259/06	20060101
CIPS	C07D213/55	20060101
CIPS	C07D213/56	20060101
CIPS	C07D409/12	20060101
CIPS	C07F7/18	20060101

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 08053403 A

BASIC-ABSTRACT:

Cpds. of formula (I) and hydroxamic acids of formula R1aON(R2a)C(=O)R (Ia) are new. R1 = H or OH protecting gp.; R2 = H, lower alkyl or amino protecting gp.; R3 = H or 2-thienylthio; R4 = 2-pyridyl or its N-oxide, 4-pyridyl, phenyl or 4-methoxyphenyl; R5 = OH, lower alkoxy or amino with substd. gp.; R1a = acyl; R2a = acyloxymethyl; and R = organic acid gp.

USE - (I) and (Ia) are used as collagenase inhibitors (claimed). They are used for prevention and treatment of rheumatoid arthritis, periodontal diseases, corneal ulcer, tumour metastasis, osteoarthritis, osteoporosis, chronic active hepatitis and autoimmune keratitis.

ADVANTAGE - (I) and (Ia) show potent inhibitory effect against collagenase with IC50 of 1.5 nM.

TITLE-TERMS: NOVEL HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE COLLAGENASE INHIBIT USEFUL TREAT

RHEUMATISM ARTHRITIS PERIODONTAL DISEASE CORNEA ULCER OSTEOARTHRITIS

DERWENT-CLASS: B03 B05 D21 E13 E14

CPI-CODES: B07-D04C; B10-B02E; B10-B02F; B10-B02G; B10-B02J; B10-D03; B14-C09;

B14-D07C; B14-H01B; B14-N01; B14-N03; B14-N06B; B14-N12;

D08-A;

E07-B01; E07-D04B; E10-A18B; E10-C03; E10-C04B; E10-C04C;

E10-D03A;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

F011 F012 F014 F019 F211 F431 G010 G013 G100 H541

J0 J013 J171 J271 J3 J372 J373 K0 K742 K8

K830 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221

M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M272 M273

M280 M281 M282 M312 M315 M321 M332 M333 M342 M343

M349 M371 M372 M382 M391 M413 M414 M510 M520 M521

M522 M530 M531 M540 M710 P421 P423 P433 P616 P633

P714 P721 P912 P913 P922 P943 Q262 V814

Markush Compounds

961813101

Chemical Indexing M2 *03*

Fragmentation Code

J0	J011	J012	J013	J2	J271	J272	K0	K8	K820
K830	L410	L463	L6	L640	M210	M211	M212	M213	M214
M215	M216	M220	M221	M222	M223	M224	M225	M226	M231
M232	M233	M262	M280	M281	M282	M311	M321	M342	M383
M391	M416	M620	M710	P421	P423	P433	P616	P633	P714
P721	P912	P913	P922	P943	Q262	V814			

Markush Compounds

961813102

Chemical Indexing M3 *02*

Fragmentation Code

F011	F012	F014	F019	F211	F431	G010	G013	G100	H541
J0	J013	J171	J271	J3	J372	J373	K0	K742	K8
K830	M210	M211	M212	M213	M214	M215	M216	M220	M221
M222	M223	M224	M225	M226	M231	M232	M233	M272	M273
M280	M281	M282	M312	M315	M321	M332	M333	M342	M343
M349	M371	M372	M382	M391	M413	M414	M510	M520	M521
M522	M530	M531	M540	M710	P421	P423	P433	P616	P633
P714	P721	P912	P913	P922	P943	Q262			

Markush Compounds

961813101

Chemical Indexing M3 *04*

Fragmentation Code

J0	J011	J012	J013	J2	J271	J272	K0	K8	K820
K830	L410	L463	L6	L640	M210	M211	M212	M213	M214
M215	M216	M220	M221	M222	M223	M224	M225	M226	M231
M232	M233	M262	M280	M281	M282	M311	M321	M342	M383
M391	M416	M620	M710	P421	P423	P433	P616	P633	P714
P721	P912	P913	P922	P943	Q262				

Markush Compounds

961813102

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers:

1996-055467